

*Н. Д. Беклемишев, Г. С. Суходоева*



**АЛЛЕРГИЯ К МИКРОБАМ  
В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ**







*Н. Д. Беклемишев, Г. С. Суходоева*

См

# **АЛЛЕРГИЯ К МИКРОБАМ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ**



Москва. Медицина. 1979

Аллергия к микробам в клинике и эксперименте. БЕКЛЕМИШЕВ Н. Д., СУХОДОЕВА Г. С. — М.: Медицина, 1975, 264 с., илл.

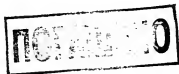
Беклмишев Н. Д. — доктор медицинских наук, профессор, академик АН Казахской ССР, им опубликовано более 150 научных работ, в том числе 8 монографий; Г. С. Суходоева — доктор медицинских наук, имеет 38 опубликованных научных работ, в том числе 24 работы по аллергологии.

В монографии всесторонне освещены теоретические основы развития аллергии к микробам, роль аллергии при инфекционных заболеваниях, значение сенсибилизации к микробам в патогенезе аллергических болезней. Обсуждаются возможность и условия формирования аллергического состояния различных типов (замедленного, немедленного, транзиторного, феномена Артюса и др.). Приводится характеристика изменения общей реактивности сенсибилизированного организма. Большое внимание уделено вопросам аллергии к широко распространенным микробам: стрептококкам, стафилококкам и др.

Монография рекомендована к печати Ученым медицинским советом Министерства здравоохранения Казахской ССР.

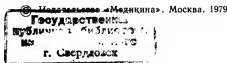
Книга рассчитана на аллергологов, иммунологов, инфекционистов.

В книге 47 рис., библиография 403 названия.



1767182

50900—186  
039(01)—79 80—79 4106000000



## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к вопросам инфекционной аллергии, возникший еще в конце прошлого века со времени обнаружения феномена Кóха, усилился с введением в практику таких диагностических проб, как реакции Пирке, Манту, Бюрне и другие. Очень скоро возник ряд гипотез, признававших ведущую роль аллергии в патогенезе инфекционных болезней. Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования позволили уточнить ряд положений, но и сейчас многие инфекционисты склонны придавать аллергии первостепенное значение при всех заразных заболеваниях, как считает, например, И. Л. Богданов (1974).

Аллергия играет действительно ведущую роль в патогенезе таких хронических инфекций, как туберкулез, бруцеллез, лепра, лейшманиоз, фрамбезия. Наши работы и работы наших сотрудников, проводившиеся на модели бруцеллеза, показали, что вся клиника этого заболевания сводится к аллергическому воспалению. В то же время последнее является важным фактором, ограничивающим диссеминацию возбудителя из хронических очагов. Степень аллергической перестройки обусловлена рядом экзо- и эндогенных факторов, в определенной степени можно ее регулировать с помощью медикаментозных препаратов и специфических антигенов. Доказано, что при выборе схем лечения следует учитывать аллергическую реактивность. Таким образом, понимание клиники, особенностей течения хронических инфекций невозможно без учета аллергического компонента.

Роль аллергии в патогенезе многих острых инфекционных заболеваний остается недостаточно ясной. Однако вряд ли целесообразно широко развешивать поиски в этом направлении. Там, где болезнь длится считанные дни (например, чума), или там, где можно добиться быстрой санации с помощью антибиотиков (например, при сифилисе), нет необходимости воздействовать на состояние повышенной чувствительности, а различные частные вопросы, связанные с аллергией, представляют скорее академический интерес. К тому же, ряд бакте-

риальных инфекций находится накануне исчезновения и в таких случаях важнее оказывается разработка вопросов иммунитета и противоэпидемических мероприятий.

Однако некоторые острые инфекции, в частности вирусные, остаются неуправляемыми. Здесь изучение закономерностей сенсibilизации, связи последней с иммунитетом может помочь пониманию патогенеза, усовершенствованию профилактики. К сожалению, эти вопросы остаются слабо разработанными за исключением, пожалуй, клещевого энцефалита (С. П. Карпов, 1971).

Сложным вопросом инфекционной патологии является взаимосвязь аллергии замедленного и немедленного типов. Классические модели аллергии при туберкулезе, бруцеллезе создали предпосылки для утверждения того, что инфекционная аллергия и повышенная чувствительность замедленного типа являются чуть ли не синонимами. Однако, например, при сенсibilизации к стафилококкам нередко встречается и повышенная чувствительность немедленного типа.

Проведенные нами наблюдения показали, что к антигенам из одного и того же микроба можно получить не только ПЧЗТ и ПЧНТ, но и повышенную чувствительность типов Джонса — Моута и Артюса. Пришлось выполнить большой объем исследований по выяснению условий развития различных типов аллергии, по их взаимному влиянию и возможным сочетаниям.

Актуальный вопрос инфекционной аллергологии — это сенсibilизирующее действие живых вакцин. В этом вопросе необходимо различать два аспекта: специфическую сенсibilизацию к вводимому препарату и возможное повышение чувствительности к другим аллергенам. Возможно, что специфическая сенсibilизация является необходимым условием развития достаточно выраженного иммунитета при использовании живых ослабленных вакцин. При введении БЦЖ, авирулентной бруцеллезной вакцины, ослабленной коревой вакцины быстро развивается повышенная чувствительность замедленного типа, удерживающаяся годами. В эксперименте, по данным нашей лаборатории, может возникать и повышенная чувствительность немедленного типа, например, к компонентам вакцины АКДС. Развитие сенсibilизации анафилактического типа необходимо учитывать при повторных введениях АКДС, но в последующем это не



имеет большого значения, так как мала вероятность естественного контакта сенсibilизированного организма с достаточно большими дозами антигена.

Более сложен вопрос о том, насколько вакцины способствуют развитию сенсibilизации к другим микробным и немикробным антигенам. Поэтому результаты исследований в этом направлении будут изложены ниже.

Катастрофический рост числа аллергических заболеваний, характерный для высокоразвитых стран, привлекает внимание широкой общественности и вызывает озабоченность органов здравоохранения. Называют ряд причин такого увеличения заболеваемости: загрязнение внешней среды, химизация жизни, злоупотребление лекарствами, изменения характера питания, рост числа профессиональных аллергенов и т. д. Если обратиться к фактам, то оказывается, что за последние 15—20 лет в Москве, Томске, Алма-Ате в 3—4 раза выросла заболеваемость бронхиальной астмой. В то же время выяснилось, что 80—90% случаев бронхиальной астмы инфекционной этиологии. Таким образом, именно за счет инфекционно-аллергической астмы так сильно выросла заболеваемость. В связи с проблемой увеличения заболеваний бронхиальной астмой инфекционно-аллергической формы несомненный интерес имеют экспериментальные исследования реакций гладкомышечных органов на микробные антигены (АГ). К сожалению, нет надежной экспериментальной модели, полностью адекватной состоянию сенсibilизации больных инфекционно-аллергической астмой. В связи с этим определенное значение имеет выяснение закономерностей реагирования гладкой мускулатуры изолированных органов (кишечника, легких) при различных типах сенсibilизации, при инфицировании или вакцинации микробами, чему посвящен специальный раздел книги.

Аналогично росту заболеваемости астмой увеличивается число больных крапивницей, с отеками Квинке, аллергическими дерматитами микробной этиологии. Не меньшее значение для практической медицины имеет тот факт, что аллергический компонент в виде воспаления играет ведущую роль в патогенезе многих очаговых инфекций: тонзиллитов, аднекситов, холециститов, хронических пневмоний, поражений глаз, полости рта и т. д. Однако в диагностике и особенно при лечении таких заболеваний врач сталкивается с рядом трудностей.

Спорным является вопрос о диагностической ценности кожных проб. На симпозиуме по аллергенам стрептококков (Москва, 1974) некоторые ученые, в том числе В. И. Иоффе, полностью отрицали возможность использования для диагностики стандартных аллергенов, готовящихся Казанским научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии, на том основании, что у здоровых людей положительные пробы возникают так же часто, как и у больных. Предлагалось продолжить изыскание более совершенных аллергенов для постановки кожных проб. Однако вопрос состоит не только в повышении качества аллергенов. Любой человек постоянно соприкасается с разнообразными микробами и может приобрести ту или иную степень сенсибилизации. Увеличивая концентрацию аллергена, можно получить положительные реакции у большинства здоровых людей, уменьшая — добиться того, что и больные не будут реагировать. Поэтому необходима точная отработка дозировок с тем, чтобы большинство больных давали положительные кожные пробы, а здоровые не реагировали.

Сейчас большие надежды возлагаются на комплекс проб *in vitro*, являющихся показателем клеточной аллергии. Однако и здесь в достаточной мере не отработаны методики постановки проб с аллергенами широко распространенных микробов. Как будет показано ниже, для каждой пробы необходимо подобрать соответствующий аллерген и оптимальные его концентрации.

Еще более сложен вопрос о трактовке положительных результатов проб *in vitro*: какие из них действительно отражают повышенную чувствительность, а какие коррелируют с активностью инфекции, напряженностью иммунитета или титром антител.

Поскольку сенсибилизация к обычной микрофлоре встречается и у здоровых людей, в каждом конкретном случае возникают сомнения, являются ли положительные результаты кожных или клеточных проб надежным подтверждением этиологической роли микроба. В качестве выхода предлагают учитывать очаговые реакции или проводить провокационные пробы. Действительно, провокационные пробы оказываются положительными реже, чем, например, кожные. Однако положительный результат провокационной пробы окончательно не подтверждает этиологию заболевания. Можно себе предста-

вить такую ситуацию, что провокационная проба со стафилококковым аллергеном положительна, но в организме в данное время стафилококков нет и приступы астмы вызываются аллергенами нейссерии (к которой тоже положительна провокационная проба). Лечение аллергеном стафилококка окажется в таком случае бесполезным.

В клинической практике все чаще встречаются больные с сочетанием аллергии к микробам и другим аллергенам. Например, к поллинозу присоединяется микробный аллергический ринит. В связи с этим нам пришлось выяснить возможное взаимное влияние сенсибилизации к различным классам аллергенов.

Еще одна проблема осложняет разработку вопросов инфекционной аллергии — это антигенная близость различных видов микробов, приводящая к перекрестным аллергическим реакциям. Этот вопрос кажется нам важным в связи с возможными ошибками аллергологической диагностики и необходимостью подбора видов микробов для специальной иммунотерапии.

Литература по вопросам аллергии становится многочисленной. Однако в объеме одной книги невозможно использовать всю опубликованную литературу, поэтому мы приводим ссылки только на часть более новых публикаций.

Ввиду ограниченного объема монографии в ней не затронуты весьма важные вопросы факторов, обуславливающих интенсивность аллергической перестройки, возможностей искусственного неспецифического воздействия на повышенную чувствительность (ПЧ) и, особенно, специфической иммунотерапии.

Основным материалом для данной книги послужили как личные наблюдения авторов, так и результаты работ, выполненные в основном в последние годы большим коллективом, работавшим под нашим руководством или при нашей консультации.

В книге в различной степени использованы результаты докторских диссертаций Т. Ш. Шарманова (1967), И. Л. Касаткиной (1971), В. С. Мошкевича (1973), С. М. Плешковой (1977) и кандидатских: Н. Г. Алибековой (1975), М. А. Арыковой (1969), Л. К. Бадиной (1970), Т. К. Байтураевой (1975), Б. И. Богачковой (1972), Я. Л. Бульвахтера (1968), С. К. Елуниной (1972), Р. К. Ермаковой (1970), О. М. Жуковой (1971),

К. З. Зыряновой (1966), И. Н. Ивашуровой (1968), А. И. Клейнера (1959), Т. К. Кравцовой (1978), К. Б. Курмановой (1971), Ю. М. Леванова (1972), Г. И. Носковой (1971), Ж. С. Нугмановой (1975), Т. Н. Нурпенсова (1972), З. С. Орловой (1971), И. В. Пака (1979), А. В. Подлеснова (1965), Л. А. Романеевой (1975), Р. И. Семеновой (1971), С. Ж. Тлеуллина (1963), Г. К. Трофимова (1964), Г. Ж. Туркленбаевой (1967), А. А. Тутурова (1965), М. А. Тюлембаева (1969), Л. А. Царевской (1967), И. Г. Цоя (1975), В. П. Цоя (1968), С. С. Чукмантова (1976), Э. М. Шапошникова (1971), Н. Г. Шафрановой (1975).

Материалы диссертаций опубликованы в журналах и в ряде сборников коллектива, посвященных вопросам бруцеллеза и аллергологии.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ— антиген
- АТ— антитела
- АШ— анафилактический шок
- БФ— бластообразующий фактор
- ГЦАТ— гомоцитотропные антитела
- ГЦКСАТ— гомоцитотропные кожносенситизирующие антитела
- ИЦДГ— изоцитратдегидрогеназа
- КГДГ—  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа
- ЛБВ— убитая лечебная бруцеллезная вакцина
- ЛДГ— лактатдегидрогеназа
- МДГ— малатдегидрогеназа
- МИФ— фактор, ингибирующий миграцию клеток
- МТ— микобактерии туберкулеза
- НАФ— неполный адъювант Фрейнда
- PPD — purified protein derivative of tuberculin (очищенный белок туберкулина)
- ПАФ— полный адъювант Фрейнда
- ПЧ— повышенная чувствительность
- ПЧЗТ— повышенная чувствительность замедленного типа
- ПЧНТ— повышенная чувствительность немедленного типа
- РБТЛ— реакция бласттрансформации лимфоцитов
- Реакция П. К.— реакция Прауснитца — Кюстнера
- РПКА— реакция пассивной кожной анафилактики по Овери
- РТМК— реакция торможения миграции клеток
- РПН — реакция повреждения нейтрофилов
- СДГ— сукцинатдегидрогеназа
- ЭАЭ— экспериментальный аллергический энцефаломиелит

## ГЛАВА I

### АЛЛЕРГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ К МИКРОБНЫМ АНТИГЕНАМ

В настоящее время есть все основания рассматривать микробы и их антигены наравне с любыми другими полноценными антигенами в качестве возможных индукторов аллергии и аллергических реакций различных типов. В применении к рассматриваемым антигенам вполне приложимы существующие схемы и классификации аллергических реакций и заболеваний, подробно описанные А. Д. Адо (1970), Gell, Coombs (1968) и другими авторами.

В современной литературе прочно укоренилось разделение всех феноменов повышенной чувствительности на 2 главных типа — немедленный и замедленный. А. Д. Адо (1970) предлагает называть анафилактические, немедленные реакции — химергическими («сделанные соками»), а замедленные — китергическими («сделанные клетками»).

В зарубежной литературе принято разделение аллергических реакций, соответственно их иммунологическим механизмам, на 4 типа: I — немедленные анафилактические и атопические; II — цитотоксические, цитолитические; III — типа местного феномена Артюса и системной сывороточной болезни; IV — реакции замедленного типа (Gell, Coombs, 1968, и др.). Первые 3 типа аллергических реакций протекают как быстрые, немедленные аллергические реакции (Rajka, Korossy, 1974), однако иммунологические механизмы их различны.

С помощью микробных АГ можно вызвать у животных замедленную аллергию туберкулинового типа, включая ее разновидность — чувствительность типа Джонса — Моута, немедленную анафилактическую сенсибилизацию «реагинового» типа, воспроизвести феномен Артюса (типы IV, I и III иммунологических механизмов, по Gell, Coombs, 1968). Однако полной характеристики этих процессов, в связи с особыми свойствами микроорганизмов как аллергенов, не получено. Неизве-

стно пока о II типе иммунологических реакций на микробные АГ.

Ниже приведена таблица основных характеристик четырех аллергических состояний, которые описаны по отношению к микробным антигенам и о которых будет идти речь дальше (табл. 1).

### МОДЕЛИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Модель сенсibilизации замедленного типа воспроизводится при заражении организма соответствующими микробами, риккетсиями, вирусами. Аллергия замедленного типа, как правило, легко формируется при введении экспериментальным животным живых микроорганизмов. Старейшей моделью для изучения ПЧЗТ является туберкулиновая аллергия. Основные закономерности, выявленные при ней, подтверждаются при использовании и других бактерий.

В последние годы описаны модели аллергии к вирусам клещевого энцефалита (С. П. Карпов, 1971, 1974), к оспенной вакцине (О. А. Васильева, 1974), к респираторным синцитиальным вирусам (Forsyth, 1968), к вирусам Денге (Б. Ф. Семенов, В. И. Гаврилов, 1976), лимфоцитарного хориоменингита (Л. Е. Подоплека, 1974), бешенства (Wiktor et al., 1974), трахомы (Kuo, Greyston, 1974) и др. Начато изучение в экспериментальных условиях аллергии к вирусу гепатита В (Vyas et al., 1974), австралийскому АГ (Irwin et al., 1972).

В нашем институте Н. Л. Черетенко с соавт. (1974) воспроизвели ПЧЗТ к вирусу гриппа А<sub>2</sub> и аденовирусу 7-го серотипа.

ПЧЗТ наблюдается у людей и животных при инфицировании грибами (Turk, 1975, и др.).

Считается, что ПЧЗТ к простейшим паразитам формируется редко (Turk, 1975). Однако замедленная кожная реакция на аллерген из лейшманий положительна у больных кожным лейшманиозом, токсоплазмозом. В эксперименте удавалось воспроизвести ПЧЗТ к *Toxoplasma gondii* (Ourth et al., 1976), *Trypanosoma cruzi* (Franco, Morley, 1976) и другим простейшим.

### Сенсибилизирующие свойства микробов

Обычно ПЧ формируется более выражено при введении живых микробов, чем убитых; при введении вирулентных — сильнее, чем авирулентных. Степень

Характеристика различных типов аллергий

Признаки	Типы чувствительности			феномен Артюса
	зачужденный	Джовса—Моуга	печеночный	
Антигены, вызывающие сенсibilизацию	Живые или убитые неразрушенные микробные клетки	Водорастворимые белки со стимулятором; иммунный комплекс в избытке АГ	Водорастворимые животные или растительные белки, полисахарид капсулы пневмококков, грибов и др.	Водорастворимые животные или растительные белки при повторном многократном пассивном введении, полисахариды грибов. Возможно однократное массивное воздействие
Доза антигена	Не имеет абсолютного значения	Минимальная: 3—20 мкг	мкг—мг	Большая
Способствующие сенсibilизации факторы	Приживление и персистенция микробов внутри клеток макроорганизма	Замедление рассасывания: инъекции в подушечки лапок, внутрикожно, в адъюванте	Генетическая предрасположенность к синтезу IgE	Врожденная или приобретенная склонность к синтезу преципитинов
Сроки развития местной реакции после введения АГ	Спустя 6—12 ч, максимум 24 ч	Спустя 6—12 ч, максимум 24 ч	15—30 мин	Спустя 3—4 ч, максимум 7—8 ч
Механизм аллергических реакций	Взаимодействие Т-лимфоцитов с антигеном	Взаимодействие Т-лимфоцитов с антигеном	Реакция антител IgE с антигеном на поверхности тучных клеток, базофилов	Образование комплекса преципитирующих антител с антигеном в бытке антигена



Характер кожной реакции	Инфильтрат (уплотнение) тканей, часто с гиперемией	Инфильтрат (уплотнение) тканей, часто с гиперемией	Отек, гиперемия, волдырь	Интенсивные отек и гиперемия, часто с переходом в некроз
Патоморфология кожной реакции	Инфильтрация нейтрофилами, затем мононуклеарными клетками вокруг сосудов и в тканях	Инфильтрация мононуклеарными клетками с значительным количеством базофилов	Отек, сосудистые изменения, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами, эозинофилами	Интенсивный отек, тромбоз сосудов, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами
Участие в аллергических реакциях лимфоцитов	Есть	Есть	Нет	Нет
Участие в аллергических реакциях антител	Нет	Нет	IgE у человека; ГЦ-АТ у животных	Преципитирующие АТ IgG; возможно, IgE — АТ
Медиаторы аллергических реакций	Лимфокины	Лимфокины	Гистамин, ацетилхолин, серотонин, брадикинин, SRS — А и др.	Лизосомальные и комплементарные ферменты
Торможение антигистаминными препаратами	Нет	Нет	Есть	Нет
Специфическая десенсибилизация	Малоуспешна	Успешна	Успешна	Мало данных
Клинические проявления	Инфекционная аллергия; трансплантационный иммунитет; вероятно, микробная экзема и др.	В основном, экспериментальный феномен; описана в клинике при ПЧ к сыноворотке, пыльце растений, эпидермальным, пылевым АТ	Атопические заболевания различной этиологии	Аллергический альвеолит, аспергиллез, феномен Леффлера, «утинная лихорадка», «легкое фермеров, птичник», коллаgenoзы и т. д.

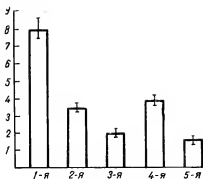


Рис. 1. Результаты кожной пробы Бюрне у морских свинок при подкожном введении бруцелл.

Группы животных: 1-я — инфицированные  $2 \cdot 10^9$  микробных тел *Bg. abortus* 544; 2-я — вакцинированные  $2 \cdot 10^9$  микробных тел живого прививочного штамма *Bg. abortus* 19-ВА; 3-я — то же в дозе  $10^9$  микробных тел; 4-я — вакцинированные  $2 \cdot 10^9$  микробных тел штамма *Bg. abortus* 19-ВА в смеси с НАФ; 5-я — иммунизация убитой культурой *Bg. abortus* 544 по  $2 \cdot 10^9$  микробных тел еженедельно, 3 раза. На оси абсцисс — группы животных, на оси ординат — величина пробы Бюрне, см².

сенсibilизации зависит от дозы микробов и способа их введения.

Различия в степени сенсibilизации, зависящие от жизнеспособности микроорганизмов, отмечались многими исследователями.

Мы проверили влияние фактора жизнеспособности такого микроорганизма, как возбудитель бруцеллеза, на степень сенсibilизации морских свинок. Одну группу животных заражали подкожно вирулентным штаммом *Bg. abortus* 544 ( $2 \cdot 10^9$  микробных тел). Вторую группу животных иммунизировали троекратно с интервалом в одну неделю подкожными введениями в той же дозе тех же микробов, но убитых нагреванием. Результат пробы Бюрне через месяц после сенсibilизации представлен на рис. 1 (группы 1-я и 5-я). Как видно, убитые микробы статистически достоверно слабее сенсibilизировали организм, чем живые. Таким образом, при таких инфекциях, как бруцеллез, где возбудитель способен к длительному внутриклеточному существованию, ПЧЗТ более выражена при введении живых микробов.

Вместе с тем при других инфекциях эта закономерность может не выявляться. Так, при использовании живого или убитого вируса бешенства не отмечено различий в степени сенсibilизации животных (Wiktor et al., 1974).

Считается, что лабораторные животные не обладают достаточной чувствительностью к стрептококкам и стафилококкам. Однако сенсibilизация к микроорганизмам этих групп развивалась успешно как при инфициро-

вании, так и при введении убитых микробов. Эффективными оказались самые различные схемы введения живых стафилококков: многократное ежедневное подкожное введение в небольших дозах (И. В. Кушко и др., 1975), многократное (6—8 раз) с 14-дневными интервалами внутрикожное введение по  $10^9$ — $2 \cdot 10^9$  микробных тел (М. А. Никольская, 1968), комбинированное внутрикожное и через 4—6 дней подкожное введение в больших дозах культуры в НАФ (И. В. Молчанова, 1969; К. Т. Валеева, 1975).

Особенно трудной задачей является создание моделей хронической стафилококковой и стрептококковой инфекций, что требует специальных приемов заражения животных. И. В. Пак (1975) разработал модель хронической стрептококковой инфекции у морских свинок. Культурой темолитического стрептококка группы А в количестве  $5 \cdot 10^9$  микробных тел на 0,7 мл твердой питательной среды заполняли небольшую камеру из нейтрального стекла с отверстиями. Камеру снаружи покрывали целлофаном, концы которого завязывали кетгутom. Оперативным путем через небольшой разрез камеру вводили в брюшную полость животным. Ежемесячно проводили бактериологические исследования с типированием выделенных стрептококков (печень, селезенка, почки, лимфатические узлы, кровь, а также инфицирующая камера). Через месяц во всех посевах наблюдался рост стрептококков. При дальнейшем исследовании на протяжении 6 мес в 100% высевался из почки, печени и камеры идентичный введенному в камеру стрептококк. Процент высева из других органов постепенно снижался и к 4 мес составил 50%.

На протяжении 5 мес (табл. 2) у животных выявлялись замедленные кожные пробы, наиболее выраженные в сроки 1 и 2 мес. Немедленных кожных реакций не наблюдалось.

Реакции альтерации нейтрофилов и агломерации подтверждали сенсibilизацию.

Патогенные микробы обычно вызывают более выраженную сенсibilизацию организма. Это доказано сравнительным изучением сенсibilизации вирулентными микобактериями и БЦЖ. В экспериментах с вирусами клещевого энцефалита отмечено, что чем выше патогенность штамма, тем резче выражены все аллергические тесты (О. А. Васильева, 1974).

Таблица 2

## Динамика аллергических показателей и бактериологических высево в при хронической стрептококковой инфекции

Срок исследования, мес	Замедленные кожные пробы, см <sup>2</sup> (в скобках указан процент положительных реакций)	Альтерация нейтрофилов, %	Реакция агломерации, %	Бактериологический посев, %
1	0,65±0,01(100)	20	57±8,1	56,2
2	0,47±0,02(72)	31	62±5,7	58,3
3	0,30±0,01(38)	40	64±6,3	52,5
4	0,31±0,02(18)	40	64±3,7	34,3
5	0,20±0,01(23)	н/д	н/д	47,7

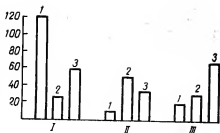
Для выяснения связи степени сенсибилизации с патогенностью возбудителя мы сенсибилизировали 2 группы морских свинок равными по количеству ( $2 \cdot 10^9$  микробных тел) культурами бруцел: одну — вирулентным штаммом Br. abortus 544, другую — слабовирулентным вакцинным штаммом Br. abortus 19-BA. Выраженность кожных проб со стандартным бруцеллином через месяц статистически достоверно выше у инфицированных животных, причем у 11 из 20 свинок этой группы наблюдался некроз кожи в месте введения бруцеллина (см. рис. 1, группы 1-я и 2-я). При сенсибилизации маловирулентным штаммом кожные реакции развивались у всех животных, но некрозов не было.

Вопрос о возможности сенсибилизации к непатогенной микрофлоре и значение этого процесса в патологии человека имеют огромное значение. Большинство исследователей считают возможным развитие сенсибилизации к непатогенным представителям микрофлоры. В частности, накопилось довольно много работ, доказывающих сенсибилизацию животных к непатогенным стафилококкам (И. В. Молчанова, 1969; Г. Ф. Майорова, 1976; К. Т. Валеева, 1975, и др.) и стрептококкам (С. А. Закарян, 1973). Непатогенный стафилококк у кроликов, не вызывая резкой воспалительной реакции на месте введения, тем не менее индуцирует аллергическую настроенность организма (К. Т. Валеева, 1975).

Нами (Г. С. Суходоева, 1971) изучены сенсибилизирующие свойства различных по вирулентности штаммов стафилококков: золотистого гемолитического, белого гемолитического и непатогенного лимонно-желтого (музейный штамм). Установлено наличие сенсибилизирующих свойств у всех трех штаммов (рис. 2). Кожные пробы были более выраженными при использовании для их постановки аллергена из гомологичного штамма.

Рис. 2. Результаты кожно-аллергической пробы с различными видами стафилококков:

I — золотистым, II — белым, III — лимонно-желтым. Сенсибилизация золотистым (1), белым (2) и лимонно-желтым (3) стафилококками. На оси ординат — величина пробы, мм<sup>2</sup>.



Интересно, что в клинике у больных аллерген из токсигенного гемолитического штамма стафилококка Вуд-46 вызывал 85% положительных реакций, а из апатогенного штамма — 45% (В. А. Фрадкин, 1974). В эксперименте различия в интенсивности аллергических реакций на аллергены из патогенных и непатогенных штаммов стафилококков оказались незначительными (И. В. Молчанова, 1969).

Токсигенные свойства штаммов стафилококков не являлись определяющими в формировании аллергической реактивности организма (Г. Ф. Майорова, 1976). Сенсибилизация развивалась и в ответ на введение нетоксигенных, непатогенных штаммов, например *Staph. epidermidis*. У всех животных, сенсибилизированных токсигенными штаммами стафилококков, наблюдали общие и местные аллергические реакции на аллерген из гомологичных штаммов и из непатогенного штамма стафилококка. Вывод об отсутствии строгой типоспецифичности и видоспецифичности при аллергии к стафилококкам представляется очень важным и означает, во-первых, что индуцировать аллергическое состояние могут как патогенные, так и непатогенные штаммы, и, во-вторых, что при хроническом бактерионосительстве *Staph. epidermidis* этот микроорганизм может стать разрешающим фактором на фоне развившейся аллергии к другому штамму стафилококка (Г. Ф. Майорова, 1976).

Фракции микробов. Особенности иммуногенности АГ связаны с его физико-химическим состоянием. Например, небактериальные белки (бычий сывороточный альбумин и кроличий гамма-глобулин), связанные с масляными каплями адьюванта, дают такую же гранулематозную реакцию и ПЧЗТ, какая наблюдается

при замене их туберкулином. Эффективная связь АГ с каплями обеспечивалась в обоих случаях добавлением гликолипида, выделенного из микобактерий туберкулеза (Granger, 1976). Туберкулин обладал свойством вызывать ПЧЗТ, если вводился также с воском D (De Gori Pannilini et al., 1973).

Из клеточных структурных компонентов наибольшее количество антигенов, а также аллергенных компонентов локализуется в клеточной стенке (Е. С. Станиславский, 1971; Tsankova et al., 1974). ПЧЗТ развивалась у животных, сенсibilизированных рибосомной фракцией бруцелл в смеси с НАФ (Corbel, 1976).

Основная роль в явлениях замедленной повышенной чувствительности принадлежит бактериальным белкам и содержащим их комплексам. Белковые производные микробной клетки — экзотоксины могут индуцировать ПЧЗТ при введении с адъювантами (Н. Ф. Калинин и др., 1972; И. М. Фукс, Р. А. Туймедова, 1970, и др.). Нередко они вызывают и ПЧНТ (см. ниже).

Фракции микробов, богатые РНК и белком, вызывали у мышей ПЧЗТ (Smith, Bigley, 1972). Что касается РНК, то следует иметь в виду данные Voxel с соавт. (1972) о том, что чистая синтезированная РНК не обладала сенсibilизирующими свойствами.

Белок и липополисахарид чумного микроба (Г. Г. Коробкова, Р. И. Швецова, 1970), АГ Буавена бруцелл (Б. П. Цыбин и др., 1973) индуцировали ПЧЗТ. Получается, что практически все белоксодержащие экстракты и фильтраты микробных клеток способны в определенных условиях сенсibilизировать организм животных. По некоторым данным, и пептиды, например, образующиеся в процессе расщепления бактериального флагеллина (Yichiki, Parish, 1972), также способны вызывать ПЧЗТ. Однако туберкулиновые пептиды, без или с воском D, не вызывали туберкулиновую аллергию (Yamazaki et al., 1969).

Доза микробов, использованная для сенсibilизации, может оказать влияние на степень и сроки развития сенсibilизации. При инфицировании морских свинок микобактериями туберкулеза в дозе 0,01 мг ПЧ выявлялась через 10 дней; при уменьшении дозы до 0,001 мг латентный период удлинился до 28 дней. Латентный период может сократиться до 5 дней, если дозу 250 мкг туберкулезных палочек вводят в жидком парафине. Так

же быстро развивается ПЧЗТ, если БЦЖ в дозе 250 мкг ввести внутрикожно (цит. по Turk, 1975). Различные дозы БЦЖ ( $14,2 \cdot 10^9$  и  $4,5 \cdot 10^9$  микробных тел) по-разному сенсibilизировали туберкулинонегативных людей при вакцинации. В первой группе сенсibilизация кожи, определявшаяся по пробе Манту через 6—12 нед, была гораздо более выраженной, чем во второй группе (Ashley, Siebenmann, 1967).

Однако при использовании коклюшно-дифтерийно-столбнячной (КДС) вакцины отмечены обратные отношения. Малые и средние дозы (0,1 и 0,5 мл) вызывают наиболее выраженную сенсibilизацию по замедленному типу ко всем компонентам уже на 7-й день, в то время как большие дозы (1 мл) — лишь на 15-й день (Е. В. Струк, 1969). В нашей лаборатории И. Г. Цой (1975) детально исследовал динамику сенсibilизации, выявляемую кожными реакциями, при введении морским свинкам АКДС-вакцины в дозе 1 мл. К 5-м суткам у животных отмечались интенсивные поздние кожные реакции (на АКДС-вакцину —  $0,94 \pm 0,17$  см<sup>2</sup>, и на АДС-анатоксины —  $0,48 \pm 0,12$  см<sup>2</sup>). На 15-е сутки у подавляющего большинства животных кожные пробы протекали по смешанному типу (немедленно-замедленные, причем размеры поздних реакций значительно уменьшились (до  $0,39 \pm 0,12$  см<sup>2</sup> на АКДС и  $0,17 \pm 0,04$  см<sup>2</sup> — на АДС).

Для проверки влияния дозы микробов на степень сенсibilизации мы сравнили сенсibilизирующее влияние двух доз ( $1 \cdot 10^9$  и  $2 \cdot 10^9$  микробных тел живой бруцеллезной вакцины из штамма Br. abortus 19-ВА). Вакцину вводили морским свинкам подкожно однократно. Через месяц интенсивность пробы Бюрне (см. рис. 1, группы 2-я, 3-я) равнялась соответственно  $1,99 \pm 0,32$  и  $3,43 \pm 0,36$  см<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ). Таким образом, с увеличением дозы микробов степень сенсibilизации нарастает.

Место введения аллергенов. При применении живых микробов степень сенсibilизации мало зависит от пути их введения, так как в дальнейшем микробы распространяются по организму. В экспериментальных условиях показано, что ПЧЗТ можно вызвать живыми микробами практически при любом пути их введения. Одним из наиболее эффективных для воспроизведения ПЧЗТ является внутрикожный способ сенсibilизации.

Очень эффективным путем воспроизведения ПЧЗТ является введение антигенного материала в подушечки лап животных. При таком способе введения дифтерийного токсоида (ДТ) с ПАФ уже с 3-го дня выявлялось торможение миграции перитонеальных макрофагов под влиянием РРД и ДТ. Максимально выраженное торможение наблюдалось на 7-й день и постепенно уменьшалось к 40-му дню. Интересно отметить, что закономерности течения ПЧЗТ к РРД и ДТ были однотипны, что свидетельствует об индукции ПЧЗТ при введении в лапки как корпускулярного АГ — микобактерий туберкулеза, так и растворимого — ДТ (Veselic et al., 1973). По-видимому, успех развития ПЧЗТ обеспечивается при таком пути введения АГ быстрым вовлечением в контакт с ним лимфатических органов. Показано, что введенный в подушечки лап АГ быстро распространяется по лимфатическим путям в главные группы лимфатических узлов и затем вносится в ток крови, главным образом, через прудной лимфатический проток. Материал, введенный в подкожные ткани, постепенно проникал в кровеносную систему, а оттуда — в различные органы (Tilney, 1970).

Нами разработана модель сенсibilизации морских свинок к стафилококкам при однократном введении в подушечки задних лапок 4—5·10<sup>9</sup> микробных тел, убитых нагреванием (60 °С в течение часа), в смеси с полным или неполным адъювантом (Г. С. Суходоева, 1971; Б. И. Богачкова, 1974). Через 4—5 нед у животных формировалась выраженная ПЧЗТ, которая сохранялась не менее 5 мес (срок наблюдения). К концу 2-го месяца начали регистрироваться немедленные реакции, которые удавалось затем воспроизводить в течение всего периода наблюдений.

Ж. С. Нугманова (1975) в нашей лаборатории применила методику И. М. Лямперт с соавт. (1967) для сенсibilизации по замедленному типу к стрептококку. Живые клетки гемолитических стрептококков группы А в количестве 4·10<sup>9</sup> вводили в подушечки задних лапок морских свинок в смеси с НАФ. К концу 1-го месяца формировалась ПЧЗТ, которая сохранялась на протяжении 5—6 мес (срок наблюдения). Начиная с 3 мес и на протяжении полугода наблюдения, у морских свинок выявлялись также немедленные аллергические реакции.

**Стимуляторы.** В экспериментальных исследованиях для усиления микробной аллергии часто используют небактериальные и бактериальные (особенно по Фрейнду) адъюванты. Принципиально важным является вопрос, меняется ли тип ПЧ в условиях применения адъювантов. В экспериментах с небактериальными АГ этот вопрос решается довольно четко. Так, ПЧ к эрнтроци-



там барана без адъюванта формируется по типу немедленной аллергии, а с использованием ПАФ — по типу ПЧЗТ (Tamura et al., 1973). Такая же закономерность обнаруживается при использовании в качестве АГ конъюгата яичного альбумина с лауриновой кислотой. При введении конъюгата с БЦЖ на 21-й день кожные пробы развиваются по замедленному типу, а соответствующие АТ отсутствуют. При введении того же АГ в минеральном масле развивается реакция Артюса, но отсутствует ПЧЗТ (Champlin, Hunter, 1975).

Анализируя наш продолжительный опыт работы с микробными антигенами и данные литературы, мы не можем сказать, что стимуляторы способны резко изменить тип аллергической перестройки организма к микробам. Изменяется время наступления, степень и продолжительность аллергического состояния. Например, добавление к бруцеллам вакцинного штамма Br. abortus 19-ВА неполного стимулятора несколько усиливало интенсивность пробы Бюрне (см. рис. 1, группа 2-я, 4-я), но признаков ПЧНТ или феномена Артюса у животных не было.

На растворимые и фракционированные микробные АГ добавление адъювантов может оказывать и более резкое влияние. Так, белок А стафилококка в дозе 100 мкг с ПАФ вызывал у морских свинок ПЧЗТ, а с НАФ или в солевом растворе — ПЧНТ. У кроликов тот же белок с НАФ или с ПАФ вызывал как ПЧЗТ, так и ПЧНТ (Heszko et al., 1973). Ниже приведены материалы по использованию растворимого антигена, извлеченного из микробов с помощью ультразвуковой обработки. Введение данного растворимого (озвученного) антигена в больших дозах подкожно и с добавлением НАФ приводило к анафилактической сенсibilизации; при многократных инъекциях — к феномену Артюса, а в микродозах в смеси с ПАФ в подушечки лап — к индукции транзиторной ПЧЗТ.

### **Характеристика модели ПЧЗТ к бруцеллам**

ПЧЗТ к бруцеллам воспроизводили в условиях либо инфицирования животных вирулентными бруцеллами, либо вакцинации маловирулентной живой культурой бруцелл прививочного штамма Br. abortus 19-ВА. Показано, что хорошая воспроизводимость реакций ПЧЗТ

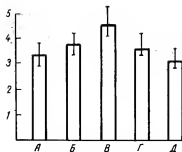


Рис. 3. Динамика пробы Бюрне у морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного типа на 30—40-й (А), 41—50-й (Б), 51—60-й (В), 61—70-й (Г) и 71—90-й (Д) дни. На оси ординат — величина пробы Бюрне, см².

достигается при подкожной вакцинации морских свинок прививочным штаммом бруцелл в дозе  $2 \cdot 10^9$  микробных тел.

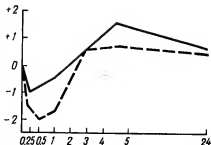
Динамика кожной пробы Бюрне показана на рис. 3. Видно, что возникшая к концу 1-го месяца сенсибилизация сохранялась в течение всего срока наблюдения (3 мес). Причем, на протяжении 3-го месяца выраженность кожных проб существенно не изменялась по отношению к 1-му и 2-му месяцам ( $p > 0,05-0,2$ ).

Температурная реакция на внутривенное введение бруцеллезной вакцины хорошо отражает степень сенсибилизации и является показателем общей замедленной аллергической реакции (ОЗАР) у больных бруцеллезом людей (Н. Д. Беклемишев, 1951) и экспериментальных животных (Г. К. Трофимов, Н. П. Беклемишева, 1965; Я. Л. Бульвахтер, 1966, и др.). Реакция у морских свинок воспроизводилась внутривенным введением  $5 \cdot 10^9$  микробных клеток убитой лечебной бруцеллезной вакцины — ЛБВ (производство Тбилисского научно-исследовательского института вакцин и сывороток). Динамика изменений температуры у сенсибилизированных в сравнении с интактными морскими свинками представлена на рис. 4. Характерно максимальное повышение температуры к 5—6 ч после введения ЛБВ и снижение почти до нормы к концу 1-х суток.

Одним из самых достоверных признаков замедленной аллергии является пассивный перенос повышенной чувствительности клетками лимфоидных органов, но не сывороткой крови.

Пассивный перенос гиперчувствительности осуществляли описанными в литературе методами. У морских свинок через 60—90 дней

Рис. 4. Динамика изменений температуры на введение различных антигенов у морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного типа. На оси абсцисс — время после введения корпунгуляриого (сплошная линия) или растворимого (пунктирная линия) антигена, ч. На оси ординат — изменение температуры тела по отношению к исходной, °С.



после сенсibilизации живой культурой бруцелл стерильно удаляли селезенку и все лимфатические узлы (паховые, аксиллярные, парааортальные, забрюшинные). Материал от 3—5 животных объединяли, измельчали и растирали в ступке со стеклянным песком. Готовили клеточную взвесь на изотоническом растворе натрия хлорида, которую фильтровали через марлю. Всю работу производили с соблюдением стерильности. В камере Горяева подсчитывали число клеток в 1 мл взвеси и определяли количество жизнеспособных клеток с помощью окрашивания 0,05% раствором трипанового синего. Взвесь в объеме 6—8 мл, содержащую  $3 \cdot 10^9$ — $3 \cdot 10^{10}$  клеток, из которых более 95% были жизнеспособными, или  $1$ — $1,2 \cdot 10^6$  лейкоцитов крови в объеме 2 мл вводили внутривентрально здоровым морским свинкам. О результатах переноса судили по кожным пробам с бруцеллином, которые ставили на протяжении 40 дней. В те же сроки выборочно у 3—5 морских свинок исследовали сыворотку крови по реакциям Хеддлсона и Райта. Опыт завершался вскрытием пассивно сенсibilизированных животных и бактериологическим исследованием внутренних органов на присутствие бруцелл.

Как показывает табл. 3, успешным оказался перенос с помощью лейкоцитов крови и взвеси клеток лимфоидных органов. Кожная проба становилась положительной у всех животных к 5—7-му дню после внутривентрального введения материала. В последующие дни интенсивность кожной реакции несколько нарастала, а к концу наблюдения начинала снижаться. Отмечено длительное, в течение всего периода наблюдений (до 40-го дня) сохранение пассивной сенсibilизации к бруцеллину. Необходимость латентного периода при внутривентральном переносе ПЧЗТ подчеркивали многие авторы, равно как и возможность длительного сохранения реципиентами аллергического состояния (Я. Е. Пушкаренко, 1966; Metaxas, Metaxas-Bühler, 1955; Lawrence, 1962). Специфические антитела в крови животных не обнаруживались во все сроки исследования. Возможность инфици-

Таблица 3

## Пассивный перенос ПЧЗТ от животных, sensibilizированных культурой бруцелл вакцинного штамма 19-ВА

Число морских свинок	Материалы для переноса		Кожная проба Бюрне (см <sup>2</sup> ) на:					
	вид	количество	1-3-й день	5-7-й день	14-й день	21-й день	30-й день	40-й день
36/10***	Клетки селезенки и лимфатических узлов морских свинок	3·10 <sup>6</sup> 3·10 <sup>6</sup>	8/2*	2,05±0,34	3,14±0,91	3,49±0,81	2,65±0,63	1,99±0,35
18/5	Лейкоциты крови морских свинок	1·10 <sup>6</sup> 1,2·10 <sup>6</sup>	—**	1,49±0,22	2,60±0,72	4,92±1,33	2,77±0,65	—
11/5	Сыворотка крови морских свинок	3—5 мл	0/5	0/5	0/5	0/5	—	—
10/3	Клетки селезенки и лимфатических узлов кролика	7,6·10 <sup>5</sup> 1,4·10 <sup>5</sup>	0/3	0/3	0/3	—	—	—

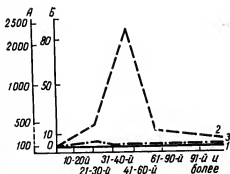
\* В числителе — количество положительных, в знаменателе — количество отрицательных реакций;

\*\* Не исследовано.

\*\*\* В числителе — количество доноров, в знаменателе — реципиентов.

Рис. 5. Динамика специфических антител в крови морских свинок, сенсибилизированных живой культурой бруцелл: 1 — кожно-сенсибилизирующие антитела; 2 — агглютинины; 3 — преципитины.

На оси абсцисс — дни после сенсибилизации. На оси ординат — средние геометрические титров агглютининов (А), преципитинов и кожно-сенсибилизирующих антител (Б).



рования животных-реципиентов бруцеллами, содержащимися в тканевых суспензиях, была исключена, что подтверждалось отрицательными результатами серологического и бактериологического исследования животных.

Попытка пассивного переноса ПЧЗТ сывороткой морских свинок не увенчалась успехом. Отрицательные результаты дала также гетеропередача аллергии морским свинкам клетками селезенки и лимфатических узлов, полученными от сенсибилизированных кроликов. Наши данные подтвердили неудачные попытки ряда исследователей преодолеть межвидовой барьер при пассивном клеточном переносе аллергии (Lawrence, 1962, и др.).

Как и любой инфекционный процесс, вакцинация животных бруцеллами сопровождалась образованием и появлением в циркуляции различных АТ. На рис. 5 представлены результаты определения полных АТ по реакциям агглютинации (реакция Райта) и преципитации в геле (реакция Оухтерлони с озвученным АГ) в сыворотках бруцеллезных животных. Данные показывают, что агглютинины являются постоянными спутниками реакции морских свинок на бруцеллезную вакцину. Преципитирующие АТ выявлялись лишь в 6 из 24 исследованных сывороток и, в основном, в ранние сроки. После 40 дней преципитирующие антитела исчезали из циркуляции. Отметим, что преципитация в геле была слабо выражена.

Определявшиеся нами противобруцеллезные АТ не участвовали в реакциях ПЧЗТ. Так, корреляционный анализ между интенсивностью проб Бюрне и уровнем агглютинирующих противобруцеллезных антител в кро-

ви, проведенный на группе из 20 сенсибилизированных морских свинок, показал отсутствие связи между этими признаками ( $r = -0,1$ ;  $p > 0,5$ ).

Преципитирующие противобруцеллезные антитела выявлены у небольшой части ( $1/4$ ) сенсибилизированных животных, что свидетельствует об отсутствии роли антител в формировании положительной пробы Бюрне.

Подытоживая приведенные выше данные, можно констатировать, что вакцинация морских свинок живой культурой вакцинного штамма бруцелл сопровождалась выраженной и длительной сенсибилизацией замедленного типа. Это доказывают, с одной стороны, положительные замедленные кожные пробы, общая замедленная аллергическая реакция, положительный результат переноса аллергии с помощью клеток лимфоидных органов, но не сывороткой крови. С другой стороны, нам не удалось обнаружить признаков ПЧНТ у морских свинок, привитых живой ослабленной культурой бруцелл, о чем свидетельствуют результаты приведенных ниже опытов.

Для определения в сыворотке крови гомотитропных кожно-сенсибилизирующих АТ (ГЦКС-АТ) и АТ, сенсибилизирующих гладкомышечную ткань, использовали соответственно реакцию ПКА по Овери (1958) и пассивную сенсибилизацию изолированного кишечника несенсибилизированных морских свинок (И. С. Гушня, 1969). Для выявления тех же АТ в фиксированном состоянии использовали активную реакцию Шульца — Дейла на изолированном тонком кишечнике морских свинок, сенсибилизированных бруцеллами. Кроме того, оценивали немедленную активную кожную анафилактическую реакцию сенсибилизированных животных и анафилактический шок на внутривенное введение растворимого (озвученного) бруцеллезного АГ с контролем изменений форменных элементов крови и титра комплемента<sup>1</sup>.

В реакции ПКА, для выявления ГЦКС-АТ, исследованы 23 сыворотки, полученные от вакцинированных морских свинок в различные сроки сенсибилизации — 30, 50, 70 и 114 дней. Сыворотки исследовали как цельные, так и в разведенном от 1:4 до 1:100 виде. Разрешающую дозу антигена (озвученный или убитая культура бруцелл) вводили одновременно с краской через различные интервалы времени после введения сыворотки: 4, 24, 48, 72 ч. Результаты РПКА во всех проведенных опытах были отрицательными (см. рис. 5.1).

18 сывороток, полученных в сроки между 30-м и 60-м днями сенсибилизации от вакцинированных или инфицированных морских свинок, изучали в реакции пассивной сенсибилизации изолированных отрезков кишечника нормальных морских свинок (по типу пассив-

<sup>1</sup> Характеристику АГ см. на с. 38.

ной реакции Шультца — Дейла). Сыворотку разводили 1:4—1:128. Все проведенные опыты дали отрицательный результат.

В реакции Шультца — Дейла использовано 39 сегментов тонкого кишечника, полученных от 20 морских свинок, сенсibilизированных бруцеллами (в том числе 5 — от зараженных вирулентными бруцеллами). Ни в одном из опытов не получено анафилактического сокращения гладкомышечного органа при воздействии корпускулярного или озвученного АГ.

Таким образом, отрицательные результаты реакций ПКА, Шультца — Дейла и пассивной сенсibilизации сывороткой крови нормального изолированного кишечника позволили полностью исключить состояние немедленной (реагиновой) аллергии у морских свинок, привитых живой ослабленной культурой бруцелл. Аналогичный вывод можно сделать и в отношении инфекции высоковирулентными штаммами бруцелл.

### Специфические анафилактикоидные реакции

Этим названием мы условно обозначили комплекс немедленных аллергических реакций у инфицированных и вакцинированных животных, механизм которых, учитывая изложенные выше результаты, не мог объясняться участием гомоцитотропных (реагиноподобных) АТ.

Основанием для заключения о возможности воспроизведения немедленных аллергических реакций у сенсibilизированных бруцеллами животных послужили следующие наблюдения.

1. При постановке кожных аллергических проб реакции оказались положительными не только по замедленному типу, но и по немедленному, т. е. возникали через 30 мин после внутрикожного введения антигена (табл. 4).

Таблица 4

Кожно-аллергические реакции у морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного типа

Время появления реакции	Реакция кожи, мм ( $M \pm m$ )	
	бруцеллин (0,1 мл)	озвученный (100 мкг)
30 мин	11,3±1,14	9,8±0,62
24 ч	13,4±1,18	11,3±1,94

Примечание. Реакцию через 30 мин оценивали на основании покраснения кожи синим Эванса в месте постановки пробы.

Большой интерес представляет вопрос об иммунологическом механизме немедленной кожной реакции, наблюдавшейся у данной группы животных. При проведении корреляционного анализа (14 животных) не обнаружено связи интенсивности немедленной кожной реакции с титрами агглютинирующих антител ( $r = -0,1$ ,  $p \gg 0,05$ ). Преципитирующие антитела определялись лишь у  $1/4$  животных, а ГЦКС — АТ в сыворотке крови вообще не выявлялись. Таким образом, развитие немедленных аллергических реакций кожи у животных с замедленным типом гиперчувствительности к микробному антигену не представлялось возможным связать с изучавшимися противомикробными антителами.

2. При внутривенном введении 3—5 мг растворимого (озвученного) АГ (дозы, безвредной для интактных животных) у вакцинированных морских свинок наблюдался шок. Поскольку возникновение острого анафилактического шока (АШ) на модели бруцеллезной инфекции ранее не описывали, это явление было изучено подробно.

В табл. 5 показана зависимость величины индекса АШ (по Weigle и др., 1960) от разрешающей дозы АГ. При дозах 0,1—2,0 мг индекс был невысоким. При по-

Таблица 5

Острые системные реакции на разрешающее введение растворимого (озвученного) антигена при бруцеллезной аллергии замедленного типа у морских свинок

Доза антигена, мг	Число животных	Степень анафилактического шока					Индекс АШ
		0	I	II	III	IV	
0,1—2,0	5	4	1	—	—	—	0,2
3,0—5,0	30	1	2	5	16	6	2,6
6,0—7,0	10	—	1	1	5	3	3,0
Всего	45(100)	5(11,1)	4(8,9)	6(13,4)	21(46,6)	9(20)	2,6(88,9)

Примечание. В скобках указаны итоги в процентах.

вышении дозы до 3—7 мг у большинства животных наблюдались отчетливые проявления общей анафилактической реакции. В целом проявления АШ наблюдались у 88,9% животных.



При использовании эффективной шокогенной концентрации АГ (3—7 мг) проанализировано влияние срока сенсибилизации на интенсивность АШ (табл. 6). Животные реагировали шоком с конца 1-го месяца и на протяжении почти 4 мес (срок наблюдения). В началь-

Таблица 6

Влияние срока сенсибилизации и вида антигена, используемого для разрешения, на общую аллергическую реакцию при бруцеллезной аллергии замедленного типа

Антиген	Срок сенсибилизации, дни	Число животных	Степень АШ					Индекс АШ
			0	I	II	III	IV	
Растворимый	до 30	3	1	1	1	—	—	1,0
	31—40	10	0	1	1	7	1	2,8
	41—50	8	0	1	1	5	1	2,8
	51—60	5	0	0	1	2	2	3,2
	61—110	14	0	0	2	7	5	3,2
Всего . . .		40(100)	1(2,5)	3(7,5)	6(15)	21(55,5)	9(22,5)	2,85(97,5)
ЛБВ	до 30	3	3	—	—	—	—	0
	31—40	6	6	—	—	—	—	0
	41—50	7	7	—	—	—	—	0
	51—60	7	7	—	—	—	—	0
	61—110	7	7	—	—	—	—	0
Всего . . .		30(100)	30(100)	—	—	—	—	0

Примечание то же, что и в табл. 5.

ные сроки индекс АШ был невысоким (1,0), к концу 2-го мес повысился до 3,2, сохраняясь на том же уровне и далее. Интересно отметить, что при использовании этих доз овульнированного АГ процент реагировавших животных приблизился к 100 (97,5%). Для сравнения в той же таблице приведены результаты внутривенного введения ЛБВ, которая, независимо от сроков сенсибилизации, не вызывала общих анафилактических явлений.

Характеристика проявлений общих аллергических реакций на различные микробные антигены. Поскольку вопрос о системных

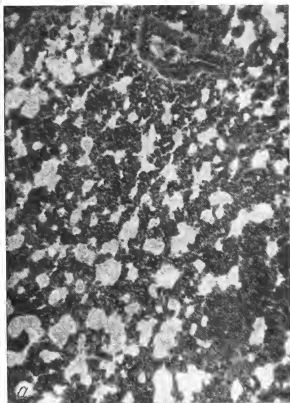
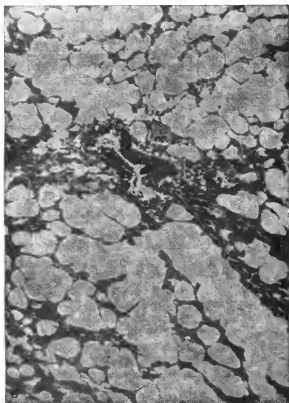


Рис. 6. Морфологическая картина легких морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного типа:

*a* — через 1 ч после введения корпускулярного антигена; *б* — через 5 мин (смертельный анафилактический шок) после введения растворимого антигена. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 50$ .

реакциях при инфекционной аллергии, возникающих при введении различных по физико-химическому составу микробных антигенов, слабо освещен в литературе, в нашей работе ему было уделено специальное внимание.

Разрешающее внутривенное введение корпускулярного бруцеллезного антигена в разных дозах ( $5 \cdot 10^8$  и  $10^{11}$  микробных тел) не сопровождалось признаками острой или затяжной анафилактической реакции. Реакция под-



опытных животных заключалась в развитии адинамии, частом поверхностном дыхании без видимых затруднений, гибели свинок не наблюдалось. При забое животных через 15—60 мин после введения бактерий отмечалась гиперемия всех внутренних органов, включая легкие. Патоморфологически в легких — явления эндovasкулита с полной или частичной облитерацией просвета сосудов; утолщение межальвеолярных перегородок за счет разрастания местных клеток, легкое уплотнено, альвеолы чистые (рис. 6, а).

В противоположность описанному введение растворимого бруцеллезного антигена регулярно вызывало быструю реакцию животного по типу АШ. Однако у большинства животных тяжелые явления проходили, но

Таблица 7

Исходы общей анафилактической реакции на введение растворимого микробного антигена у морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного типа

Исходы	Степень анафилактического шока					Всего, %
	0	I	II	III	IV	
Смерть через: 7—10 мин	—	—	—	—	9	9(22,5)
4—24 ч	—	—	2	6	—	8(20,0)
Выздоровление	1	3	4	15	—	23(57,5)
Всего . . .	1	3	6	21	9	40

Примечание то же, что и в табл. 5.

симптомы, постепенно ослабевая, сохранялись в течение 2—3 ч, а иногда и дольше. У части животных наступала смерть через 4—6—24 ч после введения антигена.

Табл. 7 дает представление об окончательных исходах анафилактического шока и их зависимости от тяжести реакции.

В случае гибели животных от острого АШ на вскрытии обнаруживали резкую эмфизему легких, кровоизлияния на их поверхности, интенсивно сокращавшееся сердце, констатировали отсутствие свертывания крови. Морфологическое исследование подтверждало анафилактические изменения легких (рис. 6, б).

Вскрытие морских свинок в различные периоды протравливания шока также выявляло эмфизематозное состояние легких и все изменения, свойственные острой анафилактической реакции, хотя и в менее резкой степени. Морфологически регистрировались эмфизема, спастические реакции бронхов и одновременно нараставшие явления клеточной пролиферации.

В период развития шока, спустя 15—20 с после введения озвученного АГ, у животных развивалась анафилактическая контрактура гладкой мускулатуры тонкого кишечника (рис. 7). Для регистрации кишечного сокращения *in vivo* применяли принятую в физиологии методику опытов на животных с «окном» в брюшную полость (М. П. Березина и др., 1961). Под внутривенным

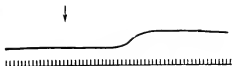


Рис. 7. Реакция сокращения мышц тонкого кишечника *in vivo* при внутривенном введении озвученного АГ морской свинке с бруцеллезной аллергией замедленного типа. Стрелкой отмечен момент введения АГ. Отметка времени — 1 с.

гексеналовым наркозом (100 мг на 1 кг массы) вскрывали брюшную полость, петлю тонкой кишки прошивали за мышечную оболочку и присоединяли к пишущему рычажку.

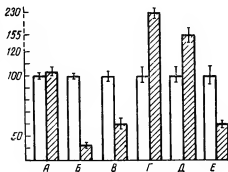
Наблюдались и другие характерные патофизиологические признаки. Температура животных резко снижалась в первые 10—60 мин. В клеточном составе крови (рис. 8) резко уменьшалось общее количество лейкоцитов (до 43,5% к исходному уровню) за счет уменьшения относительного и абсолютного количества нейтрофилов ( $p < 0,05$ ). Увеличивалось в 2,3 раза количество эозинофилов и относительное содержание лимфоцитов — до 155% от исходного уровня.

Содержание комплемента после внутривенного введения озвученного АГ резко снижалось (рис. 9). Корпускулярный АГ не оказывал влияния на уровень комплемента.

Резюмируя результаты изучения общей аллергической реакции, развившейся у животных, сенсibilизирован-

Рис. 8. Изменения содержания форменных элементов крови у морских свинок с бруцеллезной аллергией замедленного типа при введении растворимого (озвученного) антигена.

Светлые столбики — до введения, темные — после введения антигена. А — эритроциты; Б — лейкоциты; В — сегментоядерные; Г — эозинофилы; Д — лимфоциты; Е — моноциты. На оси ординат — изменение содержания форменных элементов крови в процентах к исходному.



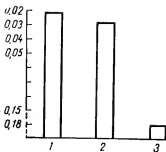


Рис. 9. Изменения титра комплемента под влиянием различных антигенов при микробной повышенной чувствительности замедленного типа.

1 — до введения и после введения корпускулярного (2) или растворимого (3) антигена. На оси ординат — титр комплемента.

ных бруцеллами, в ответ на введение растворимого (озвученного) АГ, можно констатировать, что реакция протекала по типу классического АШ с гипотермией, с характерными изменениями со стороны легких, гладкомышечных органов, клеточного состава белой крови и снижением титра комплемента.

Для выявления возможной связи между возникновением описанной общей шоковой реакции и присутствием АТ был проведен специальный анализ корреляции величины индекса АШ с количеством агглютининов и с наличием или отсутствием преципитинов в крови. Было показано, что такая связь отсутствует. Шоковая реакция не могла быть обусловлена и ГЦ-АТ, которые не удалось обнаружить у обследованных морских свинок.

В отличие от классических анафилактических реакций, обусловленных АТ класса IgE, комплекс описанных выше реакций условно назвали специфическими анафилктоидными реакциями, подчеркивая этим, с одной стороны, их безусловную антигенную специфичность и, с другой стороны, нетипичность иммунологических механизмов анафилаксии.

Механизмы специфических анафилктоидных реакций при сенсibilизации микробами находятся в стадии изучения. По предварительным данным, эти реакции обусловлены агрессивным действием в организме комплекса АГ—АТ. Комплекс образуется и *in vitro* при соединении растворимого (озвученного) микробного АГ с термостабильными АТ, по-видимому, относящимися к 7S иммуноглобулинам.

В заключение целесообразно провести дифференциацию описанных реакций, возникающих при введении озвученного бруцеллезного антигена, от реакции типа

эндотоксинового шока. Необходимость дифференциации обусловлена двумя моментами: 1) сходством многих проявлений анафилактоидного и эндотоксинового шока; 2) имеющимися в литературе сообщениями о повышении чувствительности к бактериальным эндотоксинам в процессе развития бруцеллезной, туберкулезной и других инфекций.

Основные отличия описанных выше общих реакций от эндотоксинового шока приведены в табл. 8. Помимо

Таблица 8

**Дифференциальная диагностика специфических анафилактоидных реакций при замедленной бруцеллезной аллергии, вызванных растворимым антигеном, от эндотоксинового шока**

Признаки	Специфический анафилактоидный шок (наши данные)	Эндотоксिनковый шок (данные литературы)
Температура	Гипотермия	Обычно гипертермия, только при глубоком шоке — гипотермия
Изменения крови	Лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лимфоцитоз	Лейкопения, гранулоцитопения, лимфоцитоз параллельно интенсивности гипертермии. Характерна эозинопения
Морфологические изменения	Эмфизема легких, явления бронхоспазма	Геморрагические изменения в органах в результате преобладания в первую очередь сосудистых и гемодинамических расстройств
Расстройства дыхания	Бронхоспастические явления	Нехарактерны

перечисленных отличий в биологическом действии, примененный антиген представлял отличный от эндотоксина препарат. Об этом свидетельствовало отсутствие токсичности антигена для нормальных белых мышей и морских свинок (см. с. 38). По всей вероятности, это объясняется отсутствием в растворимом антигене клеточных оболочек, разрушенных ультразвуком и удаленных последующим центрифугированием. Такое предположение основано на известных данных о том, что наиболее токсичным компонентом эндотоксина является комплексный липополисахарид, общий для клеточных оболоч-

чек всех грамотрицательных бактерий. Имеются данные о том, что в оболочке клетки содержится примерно в 4 раза больше эндотоксина, чем в протоплазме (Балш, 1961; Barnett, Sanford, 1969; Rudbach et al., 1969).

На основании изложенного выше, а также учитывая имевшиеся у данных животных другие проявления аллергической реактивности (ранние кожные пробы, сокращение мышц тонкого кишечника, положительная реакция освобождения гистамина из лейкоцитов крови и др.), можно с уверенностью исключить эндотоксический шок.

### **МОДЕЛИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА**

Анализ литературы показывает, что анафилактические реакции могут воспроизводиться с антигенами всех известных классов микроорганизмов: бактерий, грибов, простейших, вирусов и т. д. Чаще всего антигенами, вызывающими сенсibilизацию немедленного типа и в последующем АШ, являются растворимые нативные микробные белки (протеины) или различные сложные белковосодержащие компоненты (протеиды) микробной клетки (А. М. Кузин, 1946).

В эксперименте изучались некоторые закономерности анафилактической сенсibilизации, вызванной внутриклеточным растворимым цитоплазматическим антигеном гемолитического стрептококка (В. А. Евсеев, 1968; М. И. Ундрицов, В. А. Евсеев, 1971; Н. В. Шатилова, 1971; Е. П. Фролов и др., 1971). Эти работы продолжили и расширили ранее проведенные успешные исследования активной и пассивной анафилаксии к нуклеопротеидам и другим стрептококковым антигенам.

Хотя антигены стафилококков считаются более слабыми аллергенами, но все же обладают заметной анафилатогенной активностью (Е. И. Гудкова, 1962; В. Н. Федосеева, 1967; И. Ф. Титаренко, 1968; П. П. Сахаров с соавт., 1970; Л. К. Чулаевская, 1972; И. И. Цмокалев, 1972; Rudzki et al., 1964, 1971). В. В. Русакова (1970) получила сенсibilизацию к  $\Delta$ -токсину стафилококка.

В серии сообщений приведены результаты изучения анафилатогенных свойств полного антигена по Буавену (Н. И. Вылегжанин, Д. К. Баширова, 1968) и Vi-антигена микробов кишечной группы (В. И. Левенсон и др., 1968—1969; Esposito et al., 1969), полученных из брюшнотифозных бактерий.



Ряд авторов наблюдали анафилактическую сенсibilизацию к туберкулопротеинам и другим производным туберкулезных бактерий. Анафилатогенные свойства нескольких видов плесневых грибов детально изучены Х. Л. Галикеевым (1965), В. Г. Брысиным (1974).

Нативные белковые продукты, выделяемые бактериями — экзотоксины, ферменты и др., — способны вызывать ПЧНТ у лабораторных животных. Анатоксины дифтерийный, столбнячный, ботулинический при подкожном, аэрозольном и других методах введения, как с адъювантами, так и без них, подготавливали животных к общей анафилактической реакции при повторном воздействии препаратов (И. П. Гаранина, 1970; Б. А. Бояринова и др., 1971; В. Н. Ефремова, 1976). Бактериальные ферменты, применяемые как детергенты при производстве стиральных порошков, вызывали у обезьян сенсibilизацию, которая сохранялась 90—120 дней (Malley, Baecher, 1972).

Наконец, лабораторных животных часто используют для заражения гельминтами или иммунизации различными экстрактами с целью изучения немедленной гиперчувствительности с накоплением ГЦКС-АТ (Parish, 1970; Dobson et al., 1971; Mendes, 1973; Hussain et al., 1976, и др.).

Иммунологический механизм общих и местных аллергических реакций под влиянием микробных антигенов не исследован. Попытки некоторых исследователей связать интенсивность АШ с количеством полных циркулирующих противобактериальных АТ дали нечеткие или отрицательные результаты.

В настоящее время нет определенных данных о физико-химических свойствах анафилактических АТ к микробным антигенам. Установлено, что они также обладают биологической активностью в отношении гомологичных несенсибилизированных тканей. В экспериментальных условиях при сенсibilизации различными микробными антигенами выявлены ГЦКС-АТ (по РПКА) к туберкулезным бактериям (Shindo et al., 1967; Gillissen et al., 1971), стрептококку (И. М. Лямперт и др., 1965, 1967; М. Н. Смирнова, Н. А. Бородюк, 1972), экстрактам грибов (В. Г. Брысин, Г. А. Легкоева, 1972) и другим микроорганизмам.

Изложенные материалы характеризуют в целом недостаточную изученность общих закономерностей и меха-

низмов системных и местных аллергических реакций анафилактического типа, вызываемых микробными антигенами в условиях бактериальной сенсибилизации.

В связи с этим нами продолжительное время проводились эксперименты по созданию модели анафилактической сенсибилизации к бруцеллезным антигенам. Использование для этого бруцеллизата не дало надежных результатов (Г. С. Суходоева, 1971).

Опираясь на данные литературы о том, что лучшими анафилактогенами являются растворимые, богатые белками антигены, мы использовали нативный растворимый белковый антиген, полученный при разрушении ультразвуком бруцеллезной клетки.

Использовали оптимальный режим озвучивания бруцелл, разработанный Ю. А. Кузнецовым (1971) для низкочастотных колебаний в условиях работы на отечественном низкочастотном диспергаторе марки УЗДН-1 (производство Сумского электромеханического завода). Этот режим озвучивания (частота колебаний 22 кГц и мощность 0,6—0,9 Вт/см<sup>2</sup>, продолжительность 2 ч), по данным автора, обеспечивал дезинтеграцию бруцелл и в то же время не приводил к изменению биохимических свойств микробных антигенов.

После озвучивания материал центрифугировали при 8000 об/мин в течение 45 мин для осаждения неразрушенных бактерий и крупных частиц микробной клетки. В качестве антигена использовали надосадочную жидкость, представлявшую собой полупрозрачный, опалесцирующий раствор с содержанием белка 8—12 мг/мл. Контролировали стерильность путем посева на набор питательных сред, включавший элективные среды для роста бруцелл, кокков и других микробов.

Растворимый антиген не обладал заметными токсическими свойствами в опытах на белых мышах и морских свинках. Белым мышам вводили внутривенно до 1,2 мл (14 мг белка) неразведенного АГ, гибели мышей не наблюдали. У морских свинок при внутривенном введении до 1 мл препарата (10 мг белка) общей и температурной реакций не отмечалось; при введении 1,2 мл и более в первые 2—3 ч наблюдалось небольшое повышение температуры тела.

Сенсибилизация морских свинок развивалась при различных способах — подкожном, внутривенном, внутривентральном — введения растворимого АГ. В табл. 9 представлены результаты применения различных схем подкожного введения данного АГ. Наиболее простой и в то же время надежной оказалась схема сенсибилизации с двукратным подкожным, с интервалами 2—3 дня, введением по 5—8 мг озвученного АГ в объеме 0,5 мл с равным объемом НАФ. Эта схема использована во всех дальнейших экспериментах.

Немедленные кожные пробы (рис. 10) исследовались с помощью метода активной кожной анафилаксии, ко-

Таблица 9

Интенсивность АШ у морских свинок при подкожной  
сенсibilизации различными дозами растворимого бруцеллезного  
антигена

№ групп	Схема сенсibilизации		Число животных	Индекс АШ
	доза антигена по белку, число инъекций	добавление неполного адъюванта		
1-я	200 мкг однократно	—	3	1,7
	То же	+	3	2,0
2-я	1000 мкг однократно	—	3	2,0
	То же	+	3	2,5
3-я	5—8 мг однократно	+	5	3,8
4-я	5—8 мг двукратно	+	5	4,0

торый является наиболее объективным тестом изучения анафилаксии кожи у животных (Кэбот, Мейер, 1969). Для постановки кожных реакций использовали озвученный АГ бруцелл в дозе 100 мкг, не вызывавшей реакций у интактных морских свинок. Положительная немедленная кожная реакция наблюдалась с 16-го по 63-й дни сенсibilизации (срок наблюдения). Замедленных кожных реакций не отмечалось.

Сенсibilизированные морские свинки реагировали острым АШ на внутривенное разрешающее введение растворимого (озвученного) АГ в дозе 0,1—5,0 мг (табл. 10). Острый АШ (в большинстве случаев смертельный) наблюдался с 12-го дня сенсibilизации и на протяжении 6 мес (срок наблюдения). У всех живот-

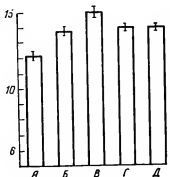


Рис. 10. Реакция активной кожной анафилаксии при аллергии немедленного типа к растворимому (озвученному) антигену бруцелл.

Дни сенсibilизации: А — 16—20; Б — 21—30-я; В — 31—40-я; Г — 41—60-я; Д — >60. На оси ординат — диаметр кожной реакции, мм.

Таблица 16

Влияние срока сенсibilизации на интенсивность общих аллергических реакций при аллергии немедленного типа

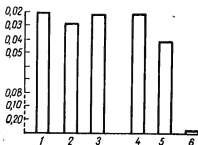
Антиген, мг	Срок сенсibilизации (дни)	Число живот- ных	Степень АШ					Индекс АШ
			0	I	II	III	IV	
Раствори- мый 0,1—5,0 мг	12—20-й	5	—	—	—	—	5	4,0
	21—30-й	5	—	—	—	—	5	4,0
	31—40-й	5	—	—	—	1	4	3,8
	41—60-й	6	—	—	—	1	5	3,8
	61—120-й	7	—	—	—	1	6	3,9
Всего . . .		28(100)	—	—	—	3(10,7)	25(89,3)	3,9
ЛБВ, 1,5	до 30-го	10	10	—	—	—	—	—
	31—40-й	4	4	—	—	—	—	—
	41—50-й	2	2	—	—	—	—	—
	51—60-й	6	6	—	—	—	—	—
Всего . . .		22(100)	22(100)					

Примечание. В скобках указан итог в процентах.

ных, погибших или забитых во время шока, при вскрытии отмечалась резкая эмфизема легких с кровоизлияниями под плеврой. Интересно, что корпускулярный АГ бруцелл в виде ЛБВ не вызывал шоковых явлений у сенсibilизированных животных. Некоторые данные литературы подтверждают наши наблюдения (Л. С. Крейнин и др., 1972; Kabe, Mijamoto, 1969; Cohen et al., 1971). Аналогичные наблюдения имеются при белковой немикробной анафилаксии. Высказывается мнение о том, что антигены в виде частиц не могут вызывать анафилактических реакций как общей системной, так и пассивной кожной анафилаксии у морских свинок. В эксперименте показано, что овальбумин, предварительно фиксированный на эритроцитах, теряет способность вызывать пассивную кожную анафилаксию у сенсibilизированных к нему животных. Предполагают, что в таком виде овальбумин не способен проходить через эндотелий сосудистой стенки и достигать тучных клеток, на которых фиксированы анафилактические антитела (Albuquerque et al., 1971).

Рис. 11. Изменения титра комплемента под влиянием различных антигенов у морских свинок при микробной аллергии немедленного типа.

1—3 — из несенсибилизированных животных; 4—6 — на сенсибилизированных животных; 1, 4 — до введения и после введения корпускулярного (2; 5) или растворимого (3; 6) антигена. На оси ординат — титр комплемента.



Патологические проявления в период развития острого АШ в ответ на введение растворимого (озвученного) АГ были характерными и проявлялись в падении температуры, резком снижении титра комплемента в сыворотке крови (рис. 11), изменении содержания форменных элементов крови (рис. 12). Наиболее существенные изменения форменных элементов белой крови заключались в падении содержания нейтрофилов до 5,6% к исходному уровню, увеличении лимфоцитов до 170%, увеличении втрое процента эозинофилов и общей резкой лейкопении до 29,8% к исходному уровню. Корпускулярный АГ (ЛБВ) вызывал лишь незначительные

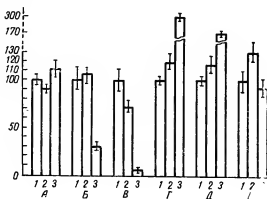


Рис. 12. Содержание форменных элементов крови при общей анафилактической реакции на модели ПЧНТ.

До введения (1) и после введения корпускулярного (2) или растворимого (3) антигена. А — эритроциты; Б — лейкоциты; В — сегментоядерные; Г — эозинофилы; Д — лимфоциты; Е — моноциты. На оси ординат — содержание форменных элементов крови в процентах к исходному уровню.

сдвиги отмеченных показателей и не приводил к гипертермии, что указывает на отсутствие аллергизации замедленного типа.

Анафилактическая сенсibilизация морских свинок к растворимому (озвученному) микробному АГ подтверждалась специфическим анафилактическим сокращением изолированного тонкого кишечника *in vitro* в реакции Шульца—Дейла.

Реакция Шульца—Дейла воспроизводилась у 90,6% сенсibilизированных микробным АГ морских свинок в сроки с 10-го дня до 5—6 мес (табл. 11). В двух опытах отчетливое анафилактическое сокращение воспроизводилось на 178-й день сенсibilизации. Специфичность

Таблица 11

Динамика реакции Шульца — Дейла при бруцеллезной аллергии немедленного типа

Сроки сенсibilизации, дни	Число животных	Реакция Шульца—Дейла	
		положительная	отрицательная
10—20-й	3	2	1
21—30-й	21	21	0
31—40-й	11	11	0
41—60-й	19	16	3
61—90-й	19	19	0
91—178-й	12	8	4
Всего . . .	85(100)	77(90,6)	8(9,4)

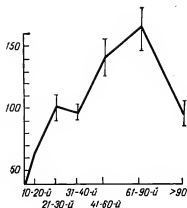
Примечание. В скобках указан итог в процентах.

реакции подтверждалась развитием де- или гипосенсibilизации к повторному воздействию специфического АГ.

Степень сенсibilизации гладкой мускулатуры в различные сроки оценивалась по величине сокращения на АГ, выраженной в процентах по отношению к высоте сокращения того же отрезка на стандартную концентрацию гистамина (И. С. Гущин, 1969). Максимальная сенсibilизация гладкомышечных органов (рис. 13) отмечалась с 61-го по 90-й дни ( $169 \pm 23,0\%$  к гистамину). После 3 мес реакции становились слабее, однако достигали значительной степени ( $97 \pm 14,5\%$ ) по отношению к величине сокращения на гистамин.

Рис. 13. Величина сокращения изолированного тонкого кишечника морских свинок на растворимый антиген при микробной ПЧНТ.

На оси абсцисс — сроки сенсibilизации, дни. На оси ординат — величина сокращения в процентах к реакции кишечника на гистамин (0,1 мкг/мл).



ГЦКС-АТ, выявлявшиеся с помощью РПКА по Овери (с 4- или 24-часовым латентным периодом), удавалось определить в сыворотках 92,9% сенсibilизированных морских свинок с 10-го дня и в течение 3 мес (табл. 12).

Таблица 12

РПКА с сыворотками крови морских свинок при сенсibilизации растворимым (озвученным) бруцеллезным антигеном

Срок сенсibilизации, дни	Число исследованных сывороток	РПКА		
		положительная		отрицательная
		4 ч	24 ч	
Несенсibilизированные	25	0	0	25
Сенсibilизированные:				
10—20-й	13	7	6	0
21—30-й	26	19	5	2
31—40-й	8	6	—*	2
41—60-й	15	14	1	0
61—90-й	8	4	3	1
Итого . . .	70(100)	65(92,9)		5(7,1)
91—180-й	7	1	—	6
Всего . . .	77(100)	66(85,7)		11(14,3)

Примечание. —\* не исследовано.

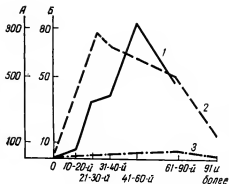


Рис. 14. Содержание специфических антител в крови морских свинок, sensitized растворимым (озвученным) бруцеллезным антигеном.

1 — кожно-sensibiliziruyushchye антитела; 2 — агглютинины; 3 — преципитины. На оси абсцисс — сроки sensitизации, дни. На оси ординат — средние геометрические титры агглютининов (А), преципитинов и кожно-sensibiliziruyushchikh антител (Б).

Уровень ГЦКС-АТ (рис. 14, 1) достигал максимума к концу 2-го месяца, а затем снижался. ГЦ-АТ определяли также и в реакции пассивной анафилаксии тонкого кишечника морских свинок. Пассивную sensitизацию осуществляли либо *in vitro* либо *in vivo* общепринятым способом. Пассивную sensitизацию кишечника удалось воспроизвести с сывороткой крови 19 морских свинок, что составило 52,7% обследованных животных (табл. 13).

Наиболее постоянно гладкомышечные органы могли быть sensitизированы сыворотками, полученными в сроки с 20-го по 40-й день sensitизации. Спустя 3 мес способность sensitизировать *in vitro* утрачивалась большинством сывороток. Однако *in vivo* пассивная sensitизация гладкомышечной ткани воспроизводилась при использовании сыворотки, полученной на 150-й день sensitизации.

В качестве примера приводим рис. 15 с записью (справа) реакций сокращения отрезков кишечника нормальной морской свинки, sensitизированных *in vitro* сывороткой в разведении от 1:4 до 1:128. Слева графически изображена величина сокращений сегментов, инкубированных в соответствующих разведениях сыворотки, выраженная в гистаминовых эквивалентах. Ниже оси абсцисс указано содержание в данной сыворотке ГЦКС-АТ (титр 1:256). Из рис. 15 видно, что способность сыворотки пассивно sensitизировать гладкие мышцы выражена слабее, чем свойство пассивно sensitизировать кожу.



Таблица 13

Пассивная сенсibilизация кишечника морских свинок гомологичной сывороткой, полученной от животных с бруцеллезной аллергией немедленного типа

Срок сенсibilизации донора сыворотки, дни	Число исследованных сывороток	Результат пассивной сенсibilизации	
		положительный	отрицательный
		Пассивная сенсibilизация in vitro	
10—20-й	6	1	5
21—30-й	7	5	2
31—40-й	4	4	0
41—60-й	6	3	3
61—90-й	6	1	5
Всего . . .	29	14	15
		Пассивная сенсibilизация in vivo	
26-й	1	1	0
115—150-й	4	4	0
180-й	2	0	2
Всего . . .	7	5	2
Итого . . .	36(100)	19(52,7)	17(47,3)

Рассмотренный пример является весьма типичным. Общая закономерность была такова, что чувствительность РПКА для выявления ГЦ-АТ была на несколько порядков выше чувствительности пассивной анафилаксии тонкого кишечника (табл. 14). Корреляционный анализ позволил выявить прямую тесную коррелятивную связь ( $r=+0,97$ ,  $p<0,05$ ) между титрами ГЦКС-АТ и свойством сыворотки пассивно сенсibilизировать гладкомышечную ткань. Эти данные совпадают с результатами изучения аллергических АТ в сыворотках людей, больных поллинозом. Многие авторы выявили идентичность АТ и прямую корреляцию между реакцией Праунитца—Кюстнера и способностью сыворотки сенсibilизировать гладкомышечные органы обезьяны или человека (Т. А. Авдеева, 1971; Kobayashi et al., 1967) либо общую зависимость между этими показателями

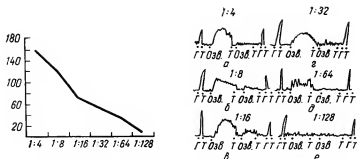


Рис. 15. Зависимость пассивной сенсibilизации гладкой мускулатуры от разведения сенсibilизирующей сыворотки.

а—е — смежные отрезки тонкого кишечника intactной морской свинки, сенсibilизированные в разных разведениях сыворотки. Г — гистамин; Т — жидкость Тироде; Озв. — озвученный антиген.

На графике: на оси абсцисс — разведения сыворотки; на оси ординат — величина анафилактического сокращения в процентах к сокращению на гистамин (0,1 мкг/мл).

(И. С. Гущин, 1973; Chopra, 1966). Следует также указать, что различные специальные модификации позволяют повысить процент пассивной сенсibilизации сегментов кишки. Применяв для разведения сыворотки изотонический раствор сахарозы, И. С. Гущин (1969) и Г. В. Порядин (1969) добились пассивной сенсibilизации 70% использованных гладкомышечных препаратов человека гомологичными антителами.

Таблица 14

Сравнение титров ГЦ-АТ, определяемых в РПКА (ГЦКС-АТ), и в пассивной сенсibilизации тонкого кишечника морских свинок

Порядковый номер	№ сыворотки	Титр ГЦКС-АТ	Титр ГЦ-АТ в пассивной сенсibilизации кишечника
1	95	1:32	1:16
2	96	1:32	1:16
3	86	1:256	1:128
4	81	1:8	1:4
5	82	1:8	1:4
6	90	1:256	1:64
7	91	1:64	1:16
8	87	>4	1:4
9	89	>4	1:4
10	106	1:256	1:32
11	170	1:16	1:4

В сыворотках крови животных, сенсibilизированных растворимым (озвученным) бруцеллезным АГ, определялись полные антитела — агглютинины и преципитины (см. рис. 14). Особенностью накопления агглютининов является раннее их появление и относительно длительное поддержание на высоком уровне. Динамика преципитинов имела иной характер. На ранних сроках сенсibilизации (до 20-го дня) они обычно не выявлялись, с 21-го по 30-й дни — содержались в  $\frac{2}{3}$  сывороток и в последующие сроки — в  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  сывороток. Нарастание титров шло медленно, с максимальным уровнем между 60-м и 90-м днями. В большинстве сывороток при взаимодействии с озвученным АГ образовалось по 2—4 линии преципитации, что говорит о сложном антигенном составе ультразвукового антигена бруцеллезной клетки.

На рис. 14 отчетливо видны различия в кинетике образования и накопления в крови кожно-сенсibilизирующих, преципитирующих и агглютинирующих антител в динамике сенсibilизации морских свинок к растворимому бруцеллезному антигену. Самыми ранними и быстро достигающими максимального уровня являются агглютинины. Столь же рано появляются, но медленнее достигают максимального уровня свободно циркулирующие кожно-сенсibilизирующие антитела. Позднее всего образуются и достигают наивысшей концентрации преципитины.

Удобной моделью анафилактической сенсibilизации к микробному АГ оказались кролики. Сенсibilизацию проводили шестикратным внутривенным введением с перерывами в 3—4 дня (В. А. Евсеев, 1968) озвученного АГ в нарастающих дозах: 6, 18, 18, 24, 28 мг белка. В процессе сенсibilизации с 3—4-й инъекции у кроликов наблюдали признаки общей анафилактической реакции с адинамией, одышкой, продолжавшимися 20—30 мин. Ввиду этого последующие введения проводили очень медленно, без резкого увеличения дозы АГ. Спустя 20 дней после окончания сенсibilизации в крови животных определялись в невысоких титрах преципитины, агглютинины, но не выявлено гетероцитотропных кожно-сенсibilизирующих АТ методом РПКА на нормальных морских свинках (табл. 15). Гладкая мускулатура изолированных переживающих легких сенсibilизированных кроликов на воздействие специфического

АГ отвечала анафилактическим сокращением; в перфузионный раствор выделялся гистамин (см. главу «Реакция гладкомышечных органов при различных типах микробной аллергии»).

Таблица 15

Исследование специфических противобруцеллезных АТ в сыворотке крови кроликов

Группа кроликов	Число животных	Антитела ( $M \pm m$ отрицательного логарифма среднего геометрического титра)		
		ножно-сенсibilизирующие	преципитины	агглютинины
Сенсибилизированные	10	0*	$1,6 \pm 0,24$ (1:3,1)**	$2,9 \pm 0,06$ (1:741)
Несенсибилизированные	5	0	0	0

\* — отрицательно; \*\* — средний геометрический титр.

Таким образом, на основании положительных результатов воспроизведения АШ, активной и пассивной кожной анафилаксии и анафилактической реакции изолированных отрезков тонкого кишечника удалось показать, что растворимый микробный АГ способен вызывать у животных сенсибилизацию анафилактического типа. Сенсибилизация к микробному АГ развивалась быстро и сохранялась, по данным большинства тестов, длительно. Это позволяет до некоторой степени провести аналогию с анафилактической сенсибилизацией, вызываемой белками животного происхождения. Известно, что сенсибилизация к животному белку развивается с 5—10-го дня и продолжается месяцы, годы, иногда пожизненно (М. В. Земсков и др., 1972; Райка, 1966; Бойд, 1969, и др.).

На основе использования растворимых (озвученных) антигенов других микробов в дальнейшем были получены экспериментальные модели ПЧНТ к микобактериям штамма БЦЖ (Н. Д. Беклемишев, Г. С. Суходоева, Я. Л. Бульвахтер, 1975), микробам стафилококковой (Я. Л. Бульвахтер, Г. С. Суходоева, 1975) и стрептококковой (Н. А. Аспетова, Н. Е. Соловьев, 1975) групп.

Н. А. Аспетова в нашем отделе проследила за аллергическим состоянием морских свинок, сенсибилизированных подкожно троекратно по 2 мг озвученного АГ гемолитических стрептококков группы А. Антиген вводили с интервалом в 3 дня, добавляя равный объем НАФ. Показатели немедленной аллергии выявлялись к концу

1-го месяца и сохранялись до 4 мес (срок наблюдения). К концу 4-го месяца регистрировалось появление замедленной аллергии.

Для индукции ПЧНТ к антигенам стафилококков, по данным нашего сотрудника Я. Л. Бульвахтера, более эффективна схема сенсibilизации с двукратным введением растворимого АГ: сначала — в подушечки задних лапок по 10 мг АГ в смеси с НАФ, затем через месяц подкожно 10—15 мг. Спустя 15 дней и позднее формировалась ПЧНТ, к которой с 3 мес присоединялись признаки ПЧЗТ.

### Сенсибилизация типа Джонса — Моута

Описания повышенной чувствительности типа Джонса—Моута к микробным антигенам немногочисленны. Uhr, Pappenheimer (1958), Uhr, Brandriss (1958), Salvin (1958) наблюдали одинаковые закономерности при сенсибилизации морских свинок комплексом из дифтерийного токсина, дифтерийного токсоида (анатоксина), овальбумина и лошадиного гамма-глобулина с соответствующими антисыворотками. ПЧЗТ развивалась на 5—12-й день, до 15-го дня не обнаруживалось образования антител.

По сообщению Gerety с соавт. (1970), высокоочищенный капсульный полисахарид пневмококка (тип II) оказался очень эффективным индуктором ПЧЗТ у линейных морских свинок. При введении его с ПАФ развивалась ПЧ туберкулинового типа, а без микобактерий — ПЧ типа Джонса—Моута. Последняя развивалась рано, сильнее всего была выражена через неделю и исчезала через 2—3 нед с нарастанием реакций типа феномена Артюса. Yoshida (1966) сенсибилизировал морских свинок и кроликов старым туберкулином или РРД без адъювантов. Аллергия Джонса—Моута появлялась через одну неделю, достигала максимума через две недели. Иногда состояние ПЧЗТ сохранялось до 4 нед. Автор предполагает, что ПЧ Джонса—Моута и ПЧЗТ эквивалентны, но первая является слабой степенью второй.

Имеется сообщение Turk (1975) об опытах Martins и Raffel по воспроизведению чувствительности типа Джонса—Моута к фильтратам культуры *M. tuberculosis* в НАФ. Кожные пробы спустя 5—7 дней после сенсибилизации были положительны, и гистологически была подтверждена реакция типа Джонса—Моута.

Из приведенного обзора литературы следует, во-первых, что транзиторная аллергия успешно воспроизводится не только животным белком, но и растворимыми микробными АГ, хотя таких наблюдений пока немного.

Кожиные (активные) и общие (активные и пассивные) реакции у морских свинок, сенсibilизированных микродозами бруцеллезного антигена

День сенсibilизации	Число животных	Кожиные пробы (см <sup>2</sup> ) в сроки:				Изменение температуры, °C	Пассивный перенос	
		20 мин	3 ч	24 ч	48 ч		клетками	сывороткой
6-й	19	0*	0	1,06±0,18	6,7 мм	+1,3	+	0
14-й	14	0	0	2,18±0,43	0	+1,6	+	0
25-й	6	1,70±0,22	2,0±0,62	1,81±0,50	0	-0,3	н/н	н/н
40-й	12	1,33±0,21	1,30±0,39	1,26±0,29	0	н/н	н/н	н/н

0\* — отрицательно; +\*\* — положительно; н/н — не исследовано.

Во-вторых, основные закономерности «циклического» развития повышенной чувствительности идентичны для немикробных и микробных АГ. В-третьих, некоторые данные свидетельствуют о большей продолжительности чувствительности Джонса—Моута к микробным АГ. Взаимоотношения транзиторной повышенной чувствительности к микробным АГ с процессом АТ-образования нуждаются в специальном изучении ввиду большой сложности микробных АГ.

Нами (Н. Д. Беклемишев, Г. С. Суходоева, 1975) получена модель гиперчувствительности типа Джонса—Моута на морских свинках путем введения в подушечки обеих задних лапок микродоз (3 или 20 мкг по белку) растворимого антигена бруцелл, полученного разрушением микробной культуры ультразвуком (см. предыдущий раздел). Антиген, поровну с ПАФ, вводили в объеме 0,1 мл в каждую точку. Как показали результаты (табл. 16), замедленные аллергические реакции у животных развивались с 5—6-го дня сенсibilизации. «Чистая» замедленная аллер-

гия к бруцеллезному АГ, по нашим данным, продолжалась до 2 нед. В течение этого времени регистрировались только замедленные кожные реакции, положительные результаты пассивного переноса аллергии с помощью клеток лимфоидных органов, и отрицательные — сывороткой крови. У животных воспроизводилась характерная общая замедленная аллергическая реакция.

При исследовании через 25 и 40 дней обнаруживались ранние кожные реакции, сохранявшиеся к 3-часовому сроку исследования, и угасающая поздняя реакция через 24 ч. Попытки воспроизвести общую замедленную реакцию через 25 дней после сенсibilизации дали отрицательный результат.

В сыворотках крови, полученных на 6-й и 14-й дни после сенсibilизации, аллергических кожно-сенсibilизирующих и преципитирующих АТ к микробному АГ не выявлялось (табл. 17). Специфические агглютинины в

Таблица 17

Аллергические и иммунные антитела в сыворотке крови морских свинок, сенсibilизированных микродозами бруцеллезного антигена

День сенсibilизации	Число животных	Агглютинины	Реакция преципитации	РПКА
			число положительных сывороток	
6-й	14	0*	0	0
15-й	14	$1,5 \pm 0,48$ (1:33,5)**	0	0
26-й	6	$1,9 \pm 0,14$ (1:89)	0	6
42-й	11	$2,6 \pm 0,90$ (1:448)	11	11
50-й	5	$1,9 \pm 0,17$ (1:92)	2	3
90-й	5	(0—1:20)	0	5

0\* — отрицательно; \*\* — средний геометрический титр.

низких титрах (средний геометрический титр 1:33,5) определялись на 15-й день. Эти АТ, как уже было сказано выше, относятся к АТ-свидетелям. При исследовании на 26-й день (и позднее) в крови животных обнаруживались АТ, могущие участвовать в аллергических немедленных реакциях, кожные пробы развивались по немедленному, промежуточному и замедленному типам, системная замедленная реакция не воспроизводилась. Это указывает на формирование в указанный срок ПЧНТ и на угасание ПЧЗТ.

«Пик» антителообразования наблюдался через 6 нед

после сенсibilизации, когда в сыворотках всех животных содержалось максимальное количество кожно-сенсibilизирующих, преципитирующих и агглютинирующих АТ. Принимая во внимание характер антител в сыворотке и кожно-аллергических реакций, можно прийти к заключению, что после транзиторной замедленной аллергии к микробному АГ развивается как анафилактическая сенсibilизация, так и ПЧ типа феномена Артюса.

Известно, что при естественном или искусственном инфицировании бруцеллами людей или животных иммунный ответ начинается с АТ-образования, реакция агглютинации положительна с 3—5—10-го дня, наибольшая высота титров — с 15-го дня до 2 мес. Что касается аллергии, то она развивается поздно, и пробу Бюрне в большинстве случаев удастся получить к концу 1-го месяца или еще позднее, а наиболее выражена она в сроки 8—13 мес (П. А. Вершилова, 1972). Описанная модель транзиторной замедленной аллергии, таким образом, в корне отличается от иммунного ответа на сам микроорганизм, сохраняя в то же время специфичность.

Полученная модель может быть рекомендована для дифференцированного изучения различных вопросов патогенеза инфекционного заболевания в фазе «чистой» замедленной аллергии или в фазе немедленных аллергических реакций.

### **Сенсibilизация по типу феномена Артюса**

Реакция типа классического феномена Артюса с микробными АГ изучена слабо. В эксперименте у кроликов наблюдались кожные реакции, подобные реакции Артюса, при сенсibilизации вирусами кори и эпидемического паротита (Bonin et al., 1971). Кролики легко сенсibilизировались фильтратом 30-дневной культуры *Aspergillus fumigatus* и на интратрахеальное введение аэрозоля АГ аспергилл отвечали реакцией по типу феномена Артюса (Eskenas, 1973).

Повторными вдыханиями аэрозоля *Micropolyspora faeni* у телят (предварительно сенсibilизированных этим грибом или здоровых) вызывали гиперреактивный пневмонит. Клинически ответ на аэрозоль протекал по типу феномена Артюса с участием аллергиче-



ских реакций I и IV типа (Wilkie, 1976). Эти реакции у животных очень напоминают «легкие фермера».

Rich (1944) описал типичный феномен Артюса при повторных подкожных введениях туберкулина. В последнее время показано, что феномен Артюса развивается при введении туберкулина получившим предварительно БЦЖ, летально облученным, тимэктомированным и защищенным костным мозгом мышам. Сенсибилизацию их БЦЖ проводили путем 30-минутного аэрогенного воздействия (Morrison, Collins, 1975). Результаты указывают на связь феномена Артюса с В-системой лимфоцитов.

ПЧ типа феномена Артюса нередко формируется при воздействии АГ гельминтов.

По мнению некоторых исследователей, только растворимые белки бактерий способны давать реакции типа феномена Артюса. Однако Т. И. Руфановой (1948) удалось создать сенсибилизацию, близкую чувствительности типа феномена Артюса, в результате 14—15 инъекций убитых стрептококков в кожу кроликам. Nosome (1962) также вызывал феномен Артюса кроликов живыми или убитыми стрепто- и стафилококками.

Наиболее высокой способностью к сенсибилизации типа феномена Артюса обладают кролики. Для ее появления достаточно 4—6 подкожных инъекций по 3 мл АГ, например, нормальной лошадиной сыворотки. Морские свинки более устойчивы к данному типу сенсибилизации, что связывают с более слабой способностью этих животных образовывать преципитины (Бойд, 1969). Мы получили у морских свинок состояния ПЧ по типу феномена Артюса с помощью многократных с частотой 2 раза в неделю подкожных инъекций растворимого АГ бруцелл в дозе 5 мг белка в объеме 0,5 мл. Критерием феномена Артюса служило появление в коже инфильтрата с некрозом, изъязвлением, геморрагической коркой. В наших опытах феномен четко формировался у морских свинок только после 16—28 инъекций, что занимало в среднем  $73,5 \pm 7,1$  дня. Кожные изменения развивались следующим образом. После 5—6 инъекций в коже образовывался инфильтрат, постепенно увеличивавшийся до массивных размеров. Через 11—12 инъекций волосяной покров над ним выпадал, через 16 инъекций или позднее появлялась язвочка, покрытая черной плотной коркой.

Таблица 18

Феномен Артюса у морских свинок, сенсibilизированных многократными инъекциями растворимого бруцеллезного антигена

Число животных	Антитела в сыворотке крови ( $M \pm m$ )				Пассивный перенос сывороткой общей анафилактики
	преципитины	агглютинины	кожно-сенсibilизирующие		
			обнаружены	не обнаружены	
15	$5,1 \pm 0,25$ (1:34)***	$3,3 \pm 0,11$ (1:2075)***	15 (1:10—1:20)	0*	5/5**

\* — отрицательное; \*\* — в числителе — число использованных животных, в знаменателе — число животных, reagировавших анафилактическим шоком; \*\*\* — средний геометрический титр антител.

В крови животных с кожным феноменом Артюса (табл. 18) накапливались в значительных количествах преципитирующие АТ, имеющие исключительное значение в аллергии данного типа. При этом необходимо отметить, что при взаимодействии сыворотки с бруцеллезным АГ в геле образовывалось 5—7 полос преципитации. Титр агглютинирующих АТ, как видно из этой же таблицы, также достигал высоких цифр.

Особый интерес представляет обнаружение в крови животных ГЦКС-АТ, титр которых, однако, не превышал 1:10—1:20. Известно, что преципитирующие АТ также обладают способностью увеличивать сосудистую проницаемость в коже при взаимодействии с АГ. Однако опыты Voisin с сотр. (1967), Maillard, Voisin (1970) показали, что при пассивной реакции Артюса, в отличие от анафилактической, увеличение сосудистой проницаемости начинается позднее — через 5—10 мин, достигает максимума через 20—50 мин и уменьшается только через 2 ч. Кроме того, для пассивной реакции Артюса не требуется латентный период и фиксация антител в коже. В наших опытах для РПКА требовался оптимальный латентный период продолжительностью в 24 ч, реакция возникала в первые минуты после введения антигена, достигала максимума через 20—30 мин и затем быстро исчезала, что характеризует ее зависимость от анафилактических кожно-сенсibilизирующих антител.

Реакция пассивной общей анафилаксии была положительной: через сутки после внутривенного введения 1—

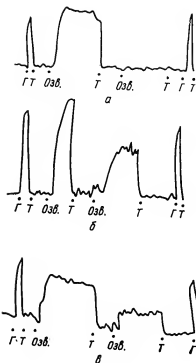


Рис. 16. Реакция гладкой мускулатуры изолированного кишечника морских свинок при феномене Артюса.

*а* — реакция анафилаксии с десенсибилизацией; *б* — реакция анафилаксии с гипосенсибилизацией; *в* — общая пассивная сенсibilизация сывороткой. Остальные обозначения те же, что и на рис. 15.

1,5 мл сыворотки сенсibilизированных доноров у реципиентов с помощью озвученного АГ воспроизводился смертельный АШ.

Воздействие растворимого (озвученного) АГ на сегменты изолированного кишечника сенсibilизированных животных во всех случаях вызывало анафилактическое сокращение мышц, сопровождавшееся де- или гипосенсибилизацией (рис. 16, *а, б*).

Сыворотки, полученные от сенсibilизированных морских свинок, обладали свойством пассивно сенсibilизировать гладкие мышцы нормальных морских свинок как *in vitro*, так и *in vivo* (рис. 16, *в*).

Резюмируя опыты по воспроизведению феномена Артюса к микробному антигену, можно прийти к выводу, что этот тип аллергии не представляет собой исключительно местного процесса, ограниченного участком введения антигена. Весь организм оказывается сенсibilизи-

зированным к микробному антигену с готовностью вос-  
произведения аллергических реакций не только III ти-  
па, но и анафилактических реакций I типа. Наши ре-  
зультаты подтверждают указания многих авторов на  
участие анафилактических реакций в качестве раннего  
компонента, предшествующего, и, возможно, обусловли-  
вающего реакции типа феномена Артюса (Gell, Coombs,  
1968; Pepys, 1969; Guibert, 1971, и др.).

Получена модель сенсibilизации типа феномена Ар-  
тюса к микробному АГ, которая может использоваться  
для изучения различных вопросов этого особого аллер-  
гического феномена, несомненно, имеющего значение в  
патологии.

## ГЛАВА 2

# МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

### КОЖНЫЕ ПРОБЫ

Еще Р. Кох установил, что введение микобактерий туберкулеза предварительно инфицированным морским свинкам вызывает воспалительную реакцию. Широко применяемые для диагностики аллергических состояний кожные пробы основаны на использовании феномена Коха, с той разницей, что аллергены вводят внутрикожно, а дозы подбирают таким образом, чтобы при отчетливой реакции не вызвать некроза. При ряде заболеваний предлагались и интрадермальные пробы (проба Пирке, реакции с тулярином, бруцеллином), но из-за неточности дозировки они не находят широкого применения.

Хорошо известно, что внутрикожные пробы позволяют выявить ПЧ как немедленного, так и замедленного типа, для чего результат проверяют, соответственно, через 20—30 мин и через 24—48 ч.

Химический состав аллергенов. Для кожных проб испытывались разные фракции микробной клетки. Из обширной литературы следует, что наиболее полноценными антигенами являются белки: РРД при туберкулезе, очищенные белковые препараты при токсоплазмозе, бруцеллезе и т. д.

Высоко аллергенными оказались нуклеопротеидные фракции стрептококка (Л. К. Чулаевская, 1975), менингококка (Т. А. Белова и др., 1975). Реакции замедленного типа вызывали рибосомальные белки, выделенные из МТ (Ortiz-Ortiz et al., 1971; Baker et al., 1972).

Активны не только белки, но и продукты их распада. Так, пептидные низкомолекулярные аллергены, продукты ферментного лизиса микробов давали даже более выраженные реакции, чем исходный продукт (В. И. Дегтяренко и др., 1971, и др.).

Спорным является вопрос о диагностической ценности микробных полисахаридов. Мы ранее приводили данные литературы, из которых следует, что, по сведениям одних авторов, полисахариды выявляют ПЧНТ, в то время как, по мнению других, активность полисахаридов зависит от запряжения препаратов белками. В более поздних работах показано, что полисахарид *Candida albicans* в эксперименте выявлял ПЧНТ и даже вызывал при ингаляции спазм бронхов по немедленному типу. Однако в этих наблюдениях препарат содержал 0,2% белка (Kabe et al., 1971). ПЧНТ с помощью полисахарида тех же грибов выявляли и К. П. Кашкин с соавт. (1975).

Мы сравнивали в эксперименте диагностическую ценность четырех аллергенов бруцелл: лизированного ультразвуком, белковой, полисахаридной и РНК-фракций. Результаты представлены в табл. 19.

Таблица 19

Кожные пробы у морских свинок при ПЧНТ и ПЧЗТ к антигенам бруцелл

Группы	Число животных	Аллергены, мкг			
		ультразвуковой (100)	белковый (100)	полисахарид (100)	РНК (100)
Немедленные кожные пробы через 20 мин (мм)					
ПЧНТ	14	14,8	10,7	0	0
ПЧЗТ	14	9,9	11,7	0	0
Контроль	5	0	0	0	0
Замедленные кожные пробы через 24 ч (мм)					
ПЧНТ	14	0	0	0	0
ПЧЗТ	14	11,3	9,2	0	0
Контроль	5	0	0	0	0

В наших опытах полисахаридная фракция, достаточно хорошо очищенная от белка, не давала реакций как при ПЧЗТ, так и при ПЧНТ. Таким образом, предложения об использовании полисахаридных фракций для диагностики некоторых инфекционных заболеваний (чума, бруцеллез, туляремия), исходившие из того, что полисахарид как гаптен не будет вызывать дополнительной сенсибилизации, нам кажутся необоснованными.

Способностью вызывать аллергическую реакцию обладают в большей степени оболочки, чем протоплазма микроорганизмов. В опытах с фракциями оболочек и протоплазмы риккетсий Бернета дозы аллергена из протоплазмы, вызывавшие кожную реакцию, были в 350 раз выше, чем дозы аллергена из цельных клеток или из оболочек.

Микробная клетка содержит 13—15 аллергенов, как это хорошо показано на модели кишечной группы А. Н. Маянским (1976). Установлено, что у различных штаммов одного вида микробов 2—3 антигена могут не совпадать. Одни из фракций более аллергенны, другие менее активны, и некоторые авторы пытались создавать высокоочищенные и высокоактивные диагностические препараты. Мы считаем, что для клинической диагностики не нужны строго специализированные препараты. Если микробная клетка содержит несколько более или менее аллергенических фракций, то у каждого конкретного больного мы не можем заранее предсказать, к какой фракции будет более выражена сенсибилизация. Поэтому для кожных проб необходимы препараты, содержащие возможно большее число фракций. Также нецелесообразно стараться создать отдельные препараты для выявления ПЧЗТ и ПЧНТ, так как приходилось бы удваивать количество кожных проб.

Аналогичное мнение высказывалось на конференции круглого стола по стандартизации аллергенов: основной докладчик считал, что экстракты аллергенов (имелись в виду не микробные) должны быть хотя бы частично очищенными, в то же время очищение не должно заходить слишком далеко, так как аллерген может лишиться детерминант, важных для диагностики и терапии.

Физическое состояние аллергенов. Введение микробных тел с целью определения аллергического состояния наиболее приближается к встречающимся в организме условиям. Применение убитой вакцины БЦЖ вместо туберкулина позволяет выявить больший процент положительно реагирующих лиц. Имеются аналогичные данные по бластомикозу, по бруцеллезу у животных и др. Например, у кроликов ПЧЗТ к бруцеллам можно обнаружить только с помощью корпускулярного аллергена, тогда как бруцеллин не дает реакции.

Характер реакции при введении корпускулярных ал-

лергенов несколько иной, чем при использовании растворимых диагностических препаратов. Так, при внутрикожном введении бруцеллезной вакцины, применявшейся нами с лечебной целью, реакция начиналась несколько позже, чем при введении бруцеллина, диаметр ее был меньше, максимум интенсивности чаще обнаруживался не через 24, а через 48 ч, уплотнение кожи сохранялось неделю и дольше. Видимо, корпускулярный аллерген, для того чтобы оказать действие, должен подвергнуться лизису, не диффундирует из места введения и длительно действует в малых дозах на окружающие ткани.

Однако в диагностике бруцеллеза корпускулярные аллергены не нашли применения, так как их введение вызывает появление антител в крови. При внутрикожном введении микробных тел возможно и развитие ПЧЗТ, что в дальнейшем сильно затрудняет диагностику. Кроме того, по нашим наблюдениям, бруцеллезная вакцина гораздо чаще, чем бруцеллин, вызывает некрозы кожи, а если даже некроз и не образуется, то длительно держатся воспалительные явления нередко с последующей пигментацией кожи.

Возможно, что там, где степень сенсибилизации не столь высокая, как при бруцеллезе, применение для диагностики корпускулярных аллергенов окажется полезным. Мы сравнивали диагностическую ценность кожных проб у больных аллергическим ринитом с использованием двух различных аллергенов: лизированного стрептококка (по Андо—Вержиковскому, производства Казанского института) и комплексного, содержащего микробные тела и растворимые продукты метаболизма (А. Е. Вершигора, Киев) у 100 больных аллергическим ринитом.

Число положительных кожных проб (+++ и +++++) составило через 20 мин соответственно 8 и 5, через 24 ч — 43 и 83. Таким образом, корпускулярный аллерген давал значительно больше положительных результатов, в основном за счет уменьшения числа сомнительных проб (++). Однако еще необходимо выяснить, не приводит ли использование корпускулярного аллергена к гипердиагностике и можно ли так подобрать дозы, чтобы получать одинаковые результаты при использовании аллергенов, находящихся в разном физическом состоянии.



Предлагалось использовать кожные пробы с корпускулярным аллергеном для оценки иммунитета. Фтизиатры полагают, что реакция на БЦЖ отражает напряженность иммунитета, тогда как проба с туберкулином свидетельствует об аллергии (Fourestier, Blacque-Bélair, 1957, и др.). Мы проверяли этот вопрос у больных бруцеллезом. 85 больных получали специфическое лечение внутривенным введением одновременно 0,1 мл стандартного бруцеллина и лечебной вакцины в дозе  $5 \cdot 10^6$  микробных тел. Определяли соотношение диаметров реакций на бруцеллин и на вакцину через 24 ч. У большинства больных реакция на вакцину была слабее, чем на бруцеллин, но у некоторых была равной, а у 7 человек даже сильнее. Однако при подробном анализе не выявлено никакой корреляции «условного коэффициента» реакции на вакцину или реакции на бруцеллин ни со степенью компенсации процесса, ни с титром серологических реакций, ни со степенью выраженности воспаления. Таким образом, на модели бруцеллеза мы не смогли подтвердить наблюдения тех фтизиатров, которые считают, что на основании соотношения чувствительности к корпускулярному и лизированному аллергену можно судить о состоянии иммунитета и восприимчивости больного.

Нам казалась перспективной разработка аллергенов, полученных путем ультразвуковой дезинтеграции микробов. Преимущество здесь то, что аллерген не подвергается химической обработке и поэтому сохраняет широкий набор антигенов. Действительно, при экспериментальных исследованиях на моделях ПЧ к стрептококкам и стафилококкам эти антигены оказались наиболее активными. Приводим данные (рис. 17) из исследований Е. Т. Дарканбаевой, выполненных в нашей лаборатории. Все три аллергена были стандартизованы по содержанию белка.

Из диаграммы следует, что при сенсibilизации любым из трех штаммов стафилококка и постановке кожных проб с гомологичными аллергенами наиболее четкие реакции давал ультразвуковой.

Дозы аллергена. Аллергенную активность разных бактериальных препаратов трудно сравнивать между собой из-за неодинаковой степени очистки и, соответственно, из-за неодинакового содержания в них балластных примесей.

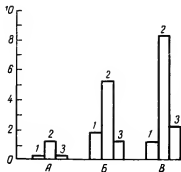


Рис. 17. Замедленная кожная реакция на различные аллергены, полученные из гомологичных штаммов стафилококков.

На введение корпускулярного (1), озвученного (2) аллергена и аллергена по Андо—Вержниковскому (3). Сенсибилизация штаммами Cowap-1 (А), Wood-46 (Б) и Epidermidis (В). На оси ординат — величина кожной пробы, см<sup>2</sup>.

Стандартизуется по белку практически только туберкулин ГРД по международным образцам, изготавливаемым в Копенгагене. В одной МЕ туберкулина содержится 0,02 мкг сухого вещества, иначе говоря в 1 мг 50 000 единиц. При достаточной степени сенсибилизации 1 ед. дает выраженную реакцию.

Приблизительно такие же количества аллергена способны вызывать кожные реакции и у больных бруцеллезом. Проба получается положительной, как правило, с дозой  $10^5$  микробных тел, что соответствует, по нашим данным, 0,06 мкг белка.

Известно, что при увеличении концентрации аллергена нарастает и процент положительных проб. Например, в Индии из 11 тыс. детей, у которых при первом исследовании реакция на 1 ЕД туберкулина была отрицательной, при последующем введении 20 ЕД дали положительную реакцию около 5 тыс. Длительное наблюдение показало, что заболеваемость туберкулезом была значительно выше среди тех, которые не реагировали и на дозу в 20 ЕД. Из этого следует, что большая доза туберкулина выявляла низкую степень специфической чувствительности к туберкулину (Varain, 1972).

Однако нецелесообразно увеличивать количество белка в диагностических препаратах, используемых при инфекционных заболеваниях. При чрезмерной концентрации белка в препарате у лиц с высокой степенью сенсибилизации могут возникать очаговые реакции, приводящие к обострению заболевания. При высоких концентрациях аллергена выявляются лица со слабой сте-

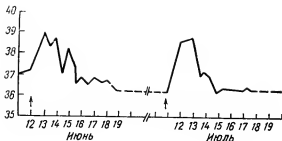


Рис. 18. Изменение температуры тела (по оси ординат, °C) при общей реакции на внутрикожное введение бруцеллина (0,1 мл). Стрелки указывают момент введения бруцеллина.

пению сенсibilизации, не имеющей практического значения, а проба становится менее специфичной из-за выявления сенсibilизации к другим родственным аллергенам.

В отдельных случаях при высокой степени сенсibilизации кожные реакции могут возникать в ответ на введение антигена в чрезвычайно малых дозах и сопровождаться тяжелыми общими и очаговыми реакциями.

Приводим температурную кривую больного (рис. 18), у которого введение 0,1 мл бруцеллина внутрикожно дважды вызывало сильную общую реакцию (наблюдение Е. А. Шныревой на курорте Яны-Курган).

Больной Ч., 40 лет, первично-хронический бруцеллез (компенсация), полнартралгия. Объективно не обнаруживается никаких изменений ни суставов, ни внутренних органов. Введение 0,1 мл бруцеллина вызвало отек и гиперемию всего предплечья, лимфангит, повышение температуры, державшееся 4 сут. Еще через 5 дней — местная реакция (размер гиперемии  $8 \times 12$  см, через 10 дней  $4 \times 5$  см). После курса грязелечения вновь выраженная местная и общая реакция на введение бруцеллина.

Величины диагностических доз бактериальных аллергенов подбирают на группах соответствующих больных таким образом, чтобы эти дозы оказывались достаточными для воспроизведения положительных кожных проб и одновременно не вызывали тяжелых местных, общих реакций. Подбор этих доз сравнительно прост при таких заболеваниях как туберкулез или бруцеллез. Значительно сложнее вопрос о подборе доз аллергенов при диагностике аллергии к широко распространенным микробам (стафилококкам, стрептококкам), грибам, вирусам.

Человек постоянно контактирует с различными бактериями, грибами, вирусами, в результате чего развивается ПЧ. Например, по данным Palmer, Reed (1974), при постановке кожных проб у случайного контингента больных обнаружены положительные реакции на АГ вируса паротита в 68%, трихофитон — в 62%, кандидин — в 63%, туберкулин — в 33%, гистоплазмин — в 26%, кокцидиоидин — в 13% случаев. То же самое наблюдается и при постановке проб с аллергенами стрептококка, стафилококка, кишечной палочки. П. З. Протченко и Г. Г. Губень (1972) обнаружили положительные кожные пробы с коммерческим аллергеном стрептококка у 94% здоровых людей (в том числе 78% на + и ++), и считают, что эти реакции не аллергического характера, а вызваны токсическими фракциями. В. И. Иоффе (доклад на конференции по стрептококковым аллергенам. М., 1974) с одной из серий коммерческого аллергена по Андо—Вержиговскому получил 77% положительных реакций у больных ревматизмом и 81% у здоровых студентов.

Очевидно, что здесь мы имеем дело не с многочисленными заболеваниями различной этиологии, а со «следовой» сенсибилизацией, степень которой должна быть преимущественно незначительной. В связи с этим с увеличением доз возрастает и процент положительных реакций. Например, при изучении немедленных реакций на полисахаридный АГ пневмококка при значительном увеличении доз получены положительные реакции не только у больных бронхиальной астмой, но и у всех контрольных лиц (Schwartz, Terr, 1971). У больных тонзиллитами на введение одной кожной дозы аллергена стрептококка положительные реакции были у 43,9% больных. При увеличении доз аллергена в 2 и 4 раза процент положительных проб возрос, соответственно, до 57,6 и 84,8. На 4 кожные дозы получены выраженные реакции и у 4 из 30 обследованных здоровых (С. В. Нечаев, Л. С. Плахотник, 1974).

Таким образом, при определении ПЧ к широко распространенным микробам вопрос сводится не к тому, есть или нет ПЧ, а к тому, какова ее степень. Предполагается, что у больных, у которых данный микроб действительно является этиологическим фактором, степень чувствительности высокая и будет выявляться умеренными дозами аллергена, тогда как такие же дозы не

будут выявлять «анамнестическую» сенсibilизацию в результате прошлых контактов с микробом. Соответственно этому, как предлагают А. Е. Вершигора (1971) и др., приходится титровать аллергены таким образом чтобы они давали положительные реакции у достаточно большого процента больных и у возможно меньшего процента здоровых людей.

Одновременная постановка нескольких проб. В аллергологическую практику вошла одновременная постановка 5—10 и даже более кожных проб с различными аллергенами. Однако вопрос о влиянии одновременной постановки нескольких проб на интенсивность местной реакции неясен. В литературе по туберкулезу (Н. Д. Беклемишев, 1968) результаты получились противоречивые: в эксперименте на морских свинках множественные туберкулиновые реакции подавляли интенсивность ответной реакции на каждую отдельную инъекцию. В эпидемиологических наблюдениях постановка пробы только с туберкулином или одновременно с ним и сенситином из атипичных микобактерий не влияла на выраженность пробы с туберкулином.

Нас интересовал вопрос, влияет ли одновременная постановка двух аллергических проб (с туберкулином и с бруцеллином) на их результаты. Вопрос представлял практическую важность, так как во время массовых обследований населения сельских районов экспедициями Института краевой патологии возникла необходимость одновременной проверки людей на туберкулез и на бруцеллез. Соответствующие наблюдения были проведены В. С. Басаргиным. Он сравнил результаты пробы Бюрне, ставившейся у здоровых и больных туберкулезом, при ее постановке одновременно с пробой Манту (у 504 человек) или только пробы Бюрне (167 человек). В первой группе было 75% отрицательных результатов, во второй — 72%. Средняя интенсивность пробы (при учете только положительно реагирующих) составила соответственно 6 и 9,1 см<sup>2</sup>. Различия в площади пробы по группам статистически достоверны ( $t=3,2$ ).

Аналогичные результаты получились при сравнении результатов проб у групп больных бруцеллезом и бруцеллезом в сочетании с туберкулезом. Раздельно реакции были поставлены у 136 человек. Процент отрицательных проб Бюрне составил 10,3, средняя интенсивность 14 см<sup>2</sup>. При постановке пробы Бюрне одновремен-

но с пробой Манту (325 наблюдений) отрицательных реакций было 6,8%, средняя интенсивность — 10,8 см<sup>2</sup>. И в этом случае различия были статистически достоверны ( $t=4$ ).

Из этого следует, что при одновременной постановке двух проб угнетается интенсивность пробы Бюрне.

Аналогично было выяснено влияние пробы Бюрне на интенсивность туберкулиновой реакции. У обследованного контингента ставили пробу Пирке. Суммарные результаты получились следующие. Проба Пирке поставлена одновременно с пробой Бюрне у 943 человек, средний диаметр ее 2,1 мм. Одна проба Пирке со средним диаметром 2,1 мм поставлена у 146 человек. Таким образом, проба Бюрне не оказывала влияния на туберкулиновую пробу. Приведенные данные показывают, что следует с осторожностью относиться к одновременной постановке диагностических проб с несколькими аллергенами. В отдельных же случаях, где взаимное влияние проб с разными микробными аллергенами резко выражено, целесообразно диагностическую процедуру растянуть на несколько дней.

**Повторные пробы.** Как прежде, так и в последнее время появляются противоречивые сведения о влиянии повторной постановки кожных проб на их выраженность. Одни авторы считают, что повторная постановка приводит к усилению кожных реакций (Т. Б. Яблокова и др., 1975), другие обнаружили их ослабление (Chararas et al., 1974), третьи отмечали различное влияние в зависимости от интенсивности первой пробы (Thestrup-Pedersen, 1975).

На основании многолетнего опыта лечения больных бруцеллезом внутрикожным введением вакцины или бруцеллина мы пришли к заключению о том, что выраженность кожной реакции на повторные введения аллергена (с интервалом в 2—3 дня) хотя и уменьшается, но весьма незначительно. Повторная постановка кожной аллергической пробы даже через 1—2 дня практически не покажет результатов. Принципиально сходные выводы были сделаны нами и при оценке кожных проб замедленного и немедленного типов с аллергенами стрептококка и стафилококка при испытании их в модельных опытах на животных.

Более сложен вопрос о характере реакции при повторной постановке пробы в одно и то же место. Этот во-

прос представляет практический интерес, так как у больных хроническими инфекциями, которым пробы ставятся неоднократно, могут искажаться их результаты.

По нашему предложению Ш. Х. Букейханова изучала при бруцеллезе результаты повторных кожных проб. Поскольку для практики важен не столько срок появления и характер реакции, сколько ее интенсивность к моменту проверки, учитывался результат только через 24 и 48 ч. Бруцеллин в обычной дозе вводили одновременно в место предыдущей инъекции и для контроля — в другую руку. Срок постановки повторных проб был различным: от 3 до 30 дней после первичной пробы. Изменения интенсивности реакций представлены в табл. 20.

Таблица 20

**Интенсивность повторных аллергических реакций по сравнению с первичными реакциями**

Повторная реакция	Срок постановки, дни			Итого
	3—9-я	10—15-я	16—30-я	
Сильнее	19	12	19	50
Такая же	8	3	3	14
Слабее	7	4	3	14

Из табл. 20 следует, что у большинства больных повторные реакции оказываются более выраженными, особенно при постановке через 16—30 дней. В этих наблюдениях определялась и средняя интенсивность реакций, представленная на следующей табл. 21.

Как видно из приведенных данных, самые большие различия получились также при постановке повторных

Таблица 21

**Средняя интенсивность первичных и повторных реакций, см<sup>2</sup>**

Интенсивность реакций	Срок постановки, дни			
	3—9-я	10—15-я	16—30-я	16—30-я через 48 ч
Первичной	10,5	11,4	12,5	13,4
Повторной	17,3	15,2	21,6	14,2

реакций в более отдаленные сроки. Интересно, что при проверке результатов через 48 ч оказалось, что средняя интенсивность повторных реакций значительно снизилась, тогда как первичных даже несколько нарастала. Видимо, аналогично приводившимся выше наблюдениям, при бруцеллезе повторная реакция также быстрее развивается и быстрее угасает.

На основании изложенного мы считаем, что при повторных исследованиях больных следует избегать ставить кожную пробу в одно и то же место. Локальное повышение чувствительности прослежено в приведенных выше наблюдениях в сроки до 12 мес, но не исключено, что оно сохраняется и дольше.

Топография чувствительности кожи. Мы широко применяли лечение больных бруцеллезом внутрикожным введением специфической вакцины, поэтому представлял интерес вопрос о сравнительной чувствительности кожи различных участков тела. А. А. Тутуров измерял интенсивность кожной реакции на введение вакцины у 37 больных бруцеллезом. Каждому больному вакцину вводили многократно и одновременно во много точек. Для сравнительной оценки результатов в качестве постоянного места введения у всех лиц использована поясничная область. Результаты наблюдений представлены в табл. 22.

Таблица 22

**Чувствительность различных участков кожи к бруцеллезной вакцине**

Место введения вакцины	Число измерений	Средняя площадь реакции, см <sup>2</sup>
Поясничная область	180	2,76
Шея, межлопаточная область	49	3,12
Плечо	80	3,12
Колено, голень	148	3,44
Бедро, область таза	108	3,48
Локоть, предплечье	30	3,64
Область голеностопного сустава	33	3,78
Лучезапястный сустав, кисть	17	4,02

Различия в интенсивности аллергической реакции оказались статистически достоверными. Эти различия, вероятнее всего, обусловлены анатомо-физиологическими особенностями отдельных кожных зон.



Фтизиатры изучали интенсивность туберкулиновых проб при туберкулезе костей и суставов на стороне поражения и на противоположной. Как в эксперименте на кроликах, так и в наблюдениях на больных установлено, что интенсивность аллергической реакции на стороне поражения больше. Разница в диаметре покраснения достигала 9 мм. Не обнаружено зависимости между интенсивностью туберкулиновой пробы над пораженными суставами и ломкостью капилляров пробой с трипановым синим и пробой Маккьюра—Олдрича.

У больных бруцеллезом наблюдается та же закономерность. А. А. Тутуров у 6 больных в 17 наблюдениях изучал реакцию кожи над пораженными и не пораженными воспалительным процессом участками. Отмечена более интенсивная реакция кожи над пораженными участками (в среднем  $4,8 \text{ см}^2$  по сравнению с  $3,8 \text{ см}^2$  над непораженными). Такие же различия наблюдались и над участками, соответствовавшими локализации болевых ощущений без воспалительного процесса по сравнению с симметрично расположенными безболезненными участками ( $3,4$  и  $2,9 \text{ см}^2$ ).

Не только при поражениях суставов, но и при легочном туберкулезе установлено, что кожные реакции более выражены на стороне пораженного легкого.

При некоторых инфекционных заболеваниях возможна избирательная местная сенсибилизация определенных участков кожи. У больных с рецидивирующей стрептококковой инфекцией повышена местная чувствительность к стрептококковому нуклеопротеину. Такое местное повышение чувствительности держится значительно дольше, чем общая сенсибилизация.

В зависимости от местных различий чувствительности кожи к аллергенам в ряде случаев может оказаться целесообразным местное введение аллергена с лечебной целью. Мы убедились, что при упорных бруцеллезных артритах, при воспалительных изменениях позвоночника результаты лечения лучше в том случае, если вакцина вводится в кожу непосредственно над местом поражения.

Специфичность кожных проб. В экспериментах с белками и соединенными с ними гаптенами наблюдалась довольно высокая степень специфичности кожных проб. Также и в клинике инфекционных болезней высокая специфичность широко используемых реак-

ций не вызывает сомнений. Ниже приводятся данные о том, что нет перекрестных реакций, например, при туберкулезе и бруцеллезе, бруцеллезе и чуме, бруцеллезе и туляремии и т. д. Однако сложнее обстоит вопрос с родственными в антигенном отношении группами микроорганизмов.

Подробно разработан вопрос об антигенной общности микобактерий туберкулеза (МТ) и непатогенных микобактерий. В эксперименте, в эпидемиологических и клинических наблюдениях доказано, что возможны перекрестные аллергические реакции при заражении или сенсибилизации МТ, микобактериями *battley*, *balney*, *fortuitum*, *kansasii* и другими. Как правило, ответная реакция на гомологичный антиген более интенсивная.

Делались попытки, на основании интенсивности кожных проб, дифференцировать заражение одним из типов МТ: человеческим, бычьим или птичьим. Такая работа проводилась при нашей консультации Я. А. Благодарным. В эксперименте, когда морские свинки заражались человеческим или бычьим типами, реакция была сильнее на человеческий туберкулин, активность которого, видимо, была более высокой.

Иная картина получилась при сравнении числа положительно реагирующих на два туберкулина у людей (табл. 23).

Таблица 23

Процент положительно реагирующих по пробе Манту с человеческим и бычьим туберкулинами

Район обследования	Взрослые и подростки		Дети	
	человеческий туберкулин	бычий туберкулин	человеческий туберкулин	бычий туберкулин
Павлодарская область, село	82,7	90	53,3	72,1
Кзыл-Ординская область, село	65,8	74,3	21,1	25,1
Город Алма-Ата	71,4	62,4		

Всего обследовано 2211 человек, доза одного и другого туберкулина 0,00017 г сухого вещества.

В сельской местности было больше положительных реакций на бычий, в городе — на человеческий туберкулин. Аналогичная закономерность обнаружена и в Анг-

лии и объясняется распространением в сельской местности большого туберкулезом скота.

Аналогичная работа проведена Я. А. Благодарным по сравнению реакций на стандартный РРД-Л и птичий РРД. Здесь получилась иная закономерность: реакция на птичий туберкулин была постоянно менее интенсивной, процент лиц, положительно реагирующих на птичий туберкулин, не зависел от степени пораженности птицы в данном районе, а находился в прямой коррелятивной связи с уровнем пораженности, определяемым стандартным туберкулином. Из этого следует, что положительные результаты проб с птичьим туберкулином носили характер групповой аллергии, вызванной заражением микобактериями других типов.

Нас интересовал вопрос о возможности дифференциации типа бруцелл, вызвавших заражение, с помощью кожных проб. В ветеринарной литературе имеются упоминания о том, что пробы с видоспецифичным бруцеллизатом давали более интенсивные реакции. Поскольку в клинике очень редко высеваются бруцеллы коровьего типа, то наблюдения проведены в эксперименте Н. Ф. Зенковой при участии Н. Г. Шина. Морских свинок заражали культурой бруцелл овечьего или бычьего вида, затем ставили кожные пробы с обоими бруцеллинами. В большинстве случаев аллергическая реакция была более сильной с одноименным аллергеном, что проявлялось лишь как общая закономерность. В каждом конкретном случае невозможно было установить вид возбудителя на основании аллергической пробы с видоспецифическими антигенами.

Общность антигенов, приводящая к перекрестным реакциям, установлена для МТ и микобактерий лепры, для различных видов лейшманий. При сенсибилизации грибами перекрестные реакции типичны не только для родственных видов, но даже для различных родов, например *Histoplasma* и *Blastomyces*, *Histoplasma* и *Coccidioides* и др.

Аллергеноактивные комплексы энтеробактерий подробно изучены А. Н. Маянским (1976). Выяснилось, что у родов *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Arizona*, *Hafnia* имеется по 19—24 общих антигена. В результате при сенсибилизации животных к любому штамму любого рода семейства кишечных наблюдаются изменения реактивности

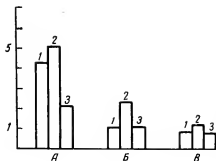


Рис. 19. Замедленные кожные пробы с аллергенами стафилококков.

А — «ультразвуковой»; Б — корпускулярный; В — по Андо—Вержиковскому. 1 — аллерген из штамма Cowap-1; 2 — Wood-46; 3 — Epidermidis. Сенсибилизация штаммом Wood-46. На оси ординат — величина кожной реакции, см<sup>2</sup>.

по отношению ко всему семейству. Автором выделен антиген, общий для всего семейства, причем оказалось, что активность этой фракции в кожных пробах была одинаковой независимо от того, бактериями какого рода или вида сенсибилизировали животных. В то же время гомологичные комплексные аллергены давали более выраженные реакции, чем гетерологичные, что и естественно, так как, наряду с общими, обнаружены и родо- или видоспецифичные антигены.

В нашей лаборатории специфичность ПЧ к стафилококкам определяла Е. Т. Дарканбаева. Приводим результат одного из ее опытов. Животных сенсибилизировали штаммом Wood-46, кожные пробы ставили с антигенами из трех штаммов: Cowap-1, гомологичного Wood-46 и Epidermidis. Из каждого из этих штаммов готовились по 3 аллергена: ультразвуковой, корпускулярный и по Андо—Вержиковскому. Результаты представлены на рис. 19.

В экспериментах со стафилококками подтверждается общая закономерность: наблюдаются перекрестные реакции между разными штаммами и даже видами одного рода бактерий. Реакции с гомологичным аллергеном более интенсивны, но только при усреднении данных, а в отдельных случаях может быть и обратная картина.

Клиническая оценка кожных проб. Интенсивность кожной пробы может быть весьма различной: если определять по диаметру инфильтрации или покраснения, то от миллиметров до нескольких сантиметров. Разработаны схемы оценки, большей частью выражающиеся в крестах (от 1 до 4+), или же непосредственно в размерах. Однако схема должна быть иной для каждого заболевания и для каждого аллергена. Так, например, если диаметр пробы Манту обычно выражают

в мм, то размеры пробы Бюрне достигают 5—6 см и более.

Положительный результат кожной пробы при хронических инфекционных заболеваниях подтверждает наличие ПЧ, но ничего не говорит об активности заболевания и даже о его наличии.

При бруцеллезе, так же как и при туберкулезе, туляремии, лихорадке Ку, аллергические реакции могут сохраняться очень долго. Мы наблюдали 2 больных с резко выраженной сенсибилизацией, которые болели бруцеллезом 25 и 41 год назад. Однако исключить у них возможность реинфекции было невозможно. Нами было обследовано 146 пациентов (данные Х. А. Касымовой), не обращавшихся длительное время за медицинской помощью. Оказалось, что только у 5 больных (3,4%) угасли аллергические реакции, хотя давность заболевания составляла 3—10 лет и более. По данным итальянских авторов, все 100% людей, переболевших бруцеллезом, давали положительные реакции в сроки до 10 лет после заболевания. Таким образом, в ряде случаев положительные кожные пробы только свидетельствуют о перенесенном, иногда в далеком прошлом, заболевании.

Кожные пробы становятся положительными и после вакцинации живыми вакцинами. Известно, что после прививок БЦЖ реакция Манту годами дает положительный результат. Мы проводили подробное изучение влияния вакцинации против бруцеллеза на состояние здоровья привитых в условиях производства, где не было профессионального контакта с источниками инфекции. При обследовании через 4 года (данные Х. А. Касымовой) только незначительно увеличился процент отрицательных реакций (по сравнению с исследованием через 6 мес после вакцинации), зато значительно, почти в 3 раза, вырос процент резко положительных реакций.

По данным литературы, через 10 лет после вакцинации положительные туляриновые пробы наблюдались у 97,2% обследованных. Следовательно, при оценке кожных проб необходимо иметь в виду и возможность профилактической вакцинации против данного заболевания.

Наконец, положительные кожные пробы могут наблюдаться и у людей, никогда не болевших и не подвергавшихся вакцинации. Выше приводились цифры, свиде-

тельствующие об очень большой частоте ПЧ к различным грибам. При проведении экспедиционных обследований населения в эндемических очагах бруцеллеза экспедиции нашего института обнаруживали 25—41% положительно реагирующих по пробе Бюрне среди непривитых, причем у значительной части из них при самом тщательном сборе анамнеза не удавалось выявить заболевания в прошлом. Такие случаи можно расценивать как результат первично-латентного бруцеллеза. Можно также считать, что положительные реакции возникли вследствие длительного контакта с маловирулентными микробами, при минимальных заражающих дозах.

Если все же диагноз заболевания установлен, то возникает вопрос, какое значение для определения активности процесса, состояния реактивности организма имеет интенсивность аллергической пробы. В последней главе приводятся материалы о том, что степень сенсибилизации скорее обратно пропорциональна уровню диссеминации возбудителя в организме, активности инфекционного процесса, что, возможно, объясняется постоянной десенсибилизацией или угнетением иммунологической реактивности. Наоборот, склонность к гиперреактивным реакциям наблюдается в клинически компенсированных, латентных случаях болезни. Таким образом, резко положительная аллергическая проба чаще является показателем хорошей реактивности, достаточно выраженного иммунитета, а не высокой активности инфекции.

Приходится подходить с осторожностью и при попытках использования кожных проб для оценки динамики иммунологического состояния, в частности для суждения о возможной десенсибилизации в результате проводимого лечения. Количественная оценка степени аллергической перестройки на основании динамики результатов кожных проб представляется весьма относительной, так как результаты могут колебаться в значительных пределах в зависимости от случайных причин: неточности дозировки, вытекания части аллергена обратно, возможно, местных особенностей чувствительности кожи.

Мы изучали степень вариабельности пробы Бюрне путем постановки пробы одновременно в обе руки с соблюдением всех необходимых предосторожностей для получения однозначных результатов (А. А. Тутуров).

Из 67 больных, которым были поставлены пробы, только у 5 площадь была одинаковой на обеих руках, а у остальных наблюдались асимметрии, причем в отдельных случаях разница площади реакции на правом и левом предплечье достигала 15—20 см<sup>2</sup>.

Из этого следует, что заключение об изменении степени сенсibilизации организма можно делать на основании внутрикожной пробы только в случае значительных колебаний ее интенсивности или при использовании достаточно большой группы обследуемых лиц.

**Внутривенное введение аллергенов.** Одной из разновидностей провокационных проб можно считать внутривенное введение аллергенов. Оно широко используется в эксперименте для выявления (с помощью анафилактического шока) ПЧНТ. Естественно, что при аллергических заболеваниях такой метод категорически противопоказан, а в практике диагностики и лечения инфекционных болезней используется только при бруцеллезе.

У больных бруцеллезом внутривенное введение лечебной вакцины в дозах, начиная с  $10^6$  микробных тел (а при гиперреактивности даже  $10^5$  микробных тел), вызывает общую реакцию, которая начинается через 6—8 ч, проявляется ознобом, повышением температуры, усилением болей в очагах поражения. Во время реакции наблюдаются сдвиги со стороны картины крови, биохимические изменения, стимуляция надпочечников, изменения характера электроэнцефалограммы и другие сдвиги, описанные нами ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968). Реакция длится сутки, иногда больше.

Возникает вопрос, насколько общую реакцию можно считать показателем существования ПЧЗТ. Кажется логичным предположение, что при внутривенном введении аллергена усиливается воспалительная реакция в очагах поражения, в каждом из них активно протекает местная воспалительная реакция, в итоге суммации наблюдаются общие явления.

Действительно, при статистической обработке наблюдается хорошая корреляция между интенсивностью пробы Бюрне у больных бруцеллезом и степенью выраженности реакции на введение вакцины. Данные, полученные у 250 больных, приведены в табл. 24.

На основе такой корреляции мы считали возможным трактовать подъем температуры после внутривенного введения вакцины как показатель степени ПЧЗТ.

Зависимость между пробой Бюрне и общей реакцией на  
внутривенное введение вакцины у больных бруцеллезом

Проба Бюрне	Реакция на вакцину <sup>1</sup>
Отрицательная	1,4
Положительная	2,8
Резкоположительная	3,3

<sup>1</sup> В условных единицах.

Реакция на введение вакцины значительно более чувствительна, чем проба Бюрне: мы наблюдали соответственно 9,2 и 24% отрицательных результатов у того же контингента больных. Чаще всего выраженная реакция на вакцину при отрицательной кожной пробе встречается у больных острым бруцеллезом. Очень редко у больных латентным бруцеллезом или у больных, получавших ранее вакцинотерапию, при положительной пробе Бюрне нет реакции на вакцину. Ранее мы (Н. Д. Беклемишев, 1951) считали, что такое расхождение можно объяснить «диссоциацией» чувствительности кожи и внутренних органов. Однако, если считать, что в основе общей реакции на вакцину и кожной реакции лежит взаимодействие иммунокомпетентных лимфоцитов с антигеном (или клетками, абсорбировавшими антиген), то не должно быть больших расхождений в чувствительности.

Мы подробно изучали этот вопрос (Н. Д. Беклемишев, И. Л. Касаткина, 1973) и обнаружили, что искусственно можно создать большие расхождения между чувствительностью кожи и реакцией на вакцину. Так, при лечении больных внутривенным введением вакцины чувствительность к вакцине снижается в 30—100 раз, из-за чего для получения одинаковой реакции приходится во столько же раз увеличивать дозу вакцины. У тех же больных интенсивность пробы Бюрне почти не изменяется. В эксперименте с иммунодепрессантами получен обратный эффект: снижение чувствительности кожи при сохранении общей реакции подопытных животных на введение вакцины.

На основании анализа данных литературы мы пришли к заключению, что общая реакция действительно отра-



жает степень ПЧЗТ, но механизм ее развития, по крайней мере количественно, отличается от механизма возникновения воспаления в коже. В последнем случае решающее значение имеет местное действие лимфокинов. Общая реакция зависит от образования пирогенных веществ, для которых в начальной стадии также необходимо взаимодействие живых лимфоцитов с антигеном, но в дальнейшем наблюдаются существенные различия. Однако при высокой степени ПЧЗТ и постановка кожной пробы может вызывать выраженную температурную реакцию, очевидно также связанную с образованием лимфокинов, поэтому мы и считаем, что различия здесь скорее количественные, чем качественные.

**Реакции Шультца—Дейла и пассивной кожной анафилактики.** Биологические тесты либо на изолированных гладкомышечных органах (реакция Шультца—Дейла), либо на коже нормальных индивидуумов [реакция Прауснитца—Кюстнера — (П.—К.), РІКА по Овери] до сих пор являются ведущими и наиболее надежными методами биологического определения аллергических АТ.

Принцип реакции Шультца—Дейла, разработанный этими исследователями в 1910—1913 гг. для изолированной гладкой мускулатуры тонкого кишечника и мускулатуры девственной матки морских свинок, получил широкое развитие в исследованиях двух направлений. Во-первых, в исследованиях на самых различных изолированных переживающих тканях и органах. Во-вторых, в пассивном варианте реакции с использованием сывороток больных людей или сенсibilизированных животных. Последнее направление представляет особенно важный аспект практического клинического использования реакции Шультца—Дейла. В исследованиях сотрудников Научно-исследовательской аллергологической лаборатории под руководством академика АМН СССР А. Д. Адо (Л. М. Ишимова, И. С. Гущин, Г. В. Порядин, Т. А. Авдеева и др.) и зарубежных ученых детально изучены на модели поллинозов как свойства аллергических АТ, так и закономерности аллергических реакций гладкомышечных органов. Было выяснено, что гладкая мускулатура кишки обезьян обладает чрезвычайно высокой чувствительностью к пыцевым реактивам человека. Чувствительность метода пассивной сенсibilизации подвздошной кишки обезьян на несколько порядков ( $10^{-3}$ — $10^{-6}$  разведения сыворотки) выше, чем

в реакции П.—К. Гладкая мускулатура аппендикса, матки, тонкого кишечника человека, кусочки легких, трахея, бронхи и т. д. пассивно сенсибилизируются сывороткой больных поллинозом с последующим сокращением или выделением гистамина при контакте с АГ.

Следует указать, что сенсибилизирующая способность реагинов человека по отношению к тканям других видов животных выражено плохо. Исключение составляют обезьяны, у которых реагины человека хорошо сенсибилизируют кожу, гладкомышечные органы, легкие, конъюнктиву, слизистые оболочки носа и кишечника.

В экспериментальных условиях реакция Шульца—Дейла имеет значение самостоятельного аллергологического теста, отражающего более точно степень анафилактической сенсибилизации внутренних органов. Реакция наблюдается в активном варианте при сенсибилизации растворимыми АГ различных видов микроорганизмов. Характеристике активной реакции Шульца—Дейла при различных типах гиперчувствительности к микробным АГ посвящена глава 3.

Возможности применения пассивного варианта реакции Шульца—Дейла как теста диагностики у человека состояния ПЧНТ к микробным АГ практически не исследованы. Такие исследования были бы интересны не только с гомологичными интактными гладкомышечными органами, но и с гетеровидовыми. Обнадеживающие результаты дает основание предполагать сообщение Merklein, Porter (1970). Авторы сенсибилизировали сегменты тонкого кишечника морских свинок в сыворотке людей, больных проказой. После добавления лепрозного АГ регистрировалось сокращение мышц. Количественная оценка сокращения в соответствии с гистаминовым эквивалентом позволила дифференцировать форму проказы по уровню АТ. Последний был выше у больных лепроматозной формой по сравнению с туберкулоидной. С помощью этого метода может быть изучена аллергическая активность различных компонентов микробных АГ (см. главу 3).

Реакция П.—К. Осуществляется только на коже человека или обезьян (последний тест был введен Leyton). Реакция наиболее характерна для атопической аллергии, но воспроизводится также при сывороточной болезни, лекарственной, пищевой аллергии, аллергических реакциях на укусы насекомых и аллергии

к паразитам. Не часто, но может быть воспроизведена при немедленной ПЧ к микробным и грибковым аллергенам (Rajka, Korossy, 1974). Подтверждением этого являются положительные результаты реакции П.—К. со стафилококковыми, стрептококковыми, кандидозным и другими бактериальными АГ при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы (А. Д. Адо, 1976; Д. К. Нигматшаева, М. К. Каримов, 1976; Longbottom et al., 1976).

Реакция П.—К. определяет такие минимальные количества специфического IgE, как 0,001—0,002 мкг и даже  $10^{-5}$ — $10^{-7}$  мкг по азоту. Реакция представляет наиболее чувствительный и надежный биологический диагностический тест, но не всегда безопасна для реципиентов. Она заменяет прямые кожные пробы в случае противопоказаний к их проведению (ранний детский возраст, кожные болезни и т. д.).

Рекомендуется использовать реакцию П.—К. для следующих целей: 1) выявление аллергической природы патологического процесса; 2) определения этиологического фактора аллергии; 3) определение химической природы аллергеноактивных компонентов сложных АГ; 4) выяснение скорости абсорбции аллергенов в зависимости от пути разрешающего введения (перорально, ингаляционно, через кожу и т. д.).

Реакция Овери или РПКА у животных проводится по принципу реакции П.—К. у человека. АТ класса IgE, обуславливающие реакцию П.—К., ГЦАТ, обуславливающие РПКА у животных, имеют много общего, но еще не всеми исследователями отождествляются (Rajka, Korossy, 1974). У морских свинок для воспроизведения РПКА требуется 0,030—0,100 мкг азота АТ. Время фиксации АТ в коже определяется их характером. Так, преципитирующие человеческие АТ исчезают из места введения уже через 100 мин, а ГЦАТ остаются на много часов и дней. Имеет значение и разрешающая внутривенная доза АГ. Обычно белковые АГ вводят в дозе 1 мг и более. При использовании гельминтозных АГ достаточно 0,5 мкг белка (*Ascaris suum*) для развития максимальной РПКА. Наконец, имеет значение характер АГ. Из гельминтозных АГ активностью в РПКА обладали аллергены, полученные из личинок, в то время как аллергены из половозрелых гельминтов были инертными (Collina, Ivey, 1975). При инвазии

гельминтами обычно наблюдается особенно высокий уровень ГЦАТ.

РПКА по Овери у животных может являться одним из наиболее надежных методов определения ГЦАТ. В работе с микробными АГ этот метод незаменим в диагностике состояния ПЧНТ (I тип аллергии).

Дело в том, что при инфицировании или сенсибилизации убитыми микробами у животных, наряду с четко выраженной ПЧЗТ и отсутствием АТ типа реактинов, удается с помощью растворимого гомологичного АГ выявить так называемые специфические анафилактиктоидные реакции — ранние кожные реакции, общую системную анафилаксию, сокращение гладкой мускулатуры *in situ* и др. (см. главу 1). Однако РПКА у этих животных остается отрицательной (табл. 25). Напротив, при ПЧНТ, вызванной растворимым (озвученным) АГ микробной клетки, РПКА положительная не только с идентичным сенсибилизирующему АГ, но позволяет установить и точную антигенную специфичность ГЦАТ (Г. С. Суходоева, Н. Г. Шин, 1973). Как видно из табл. 25, при ПЧНТ к бруцеллезному озвучен-

Таблица 25

РПКА по Овери с различными антигенами бруцелл  
(латентный период для каждой сыворотки 4 и 24 ч)

Характеристика доноров сыворотки	Разрешающие антигены				
	корпускулярный 500 млн. микробных клеток	озвученный, 5 мг			
		цель- ный	белок	полисахарид	РНК
ПЧНТ к озвученному АГ бруцелл	0/7*	65/70	3/4	0/4	0/4
ПЧЗТ к бруцеллам	0/10	0/24	0/7	0/8	0/2
Интактные	0/2	0/4	0/4	0/4	0/4

Примечание. В числителе — количество положительных, в знаменателе — количество исследованных сывороток.

ному АГ РПКА хорошо выявлялась этим же АГ и извлеченной из него белковой фракцией, в то время как высокоочищенные полисахариды и РНК-фракция с теми же сыворотками дали отрицательные результаты.

Весьма примечательно, что корпускулярный АГ из

убитых микробов оказался неэффективным в РПКА. Аналогичные данные приводят Rajka, Korossy (1974), объясняя неэффективность в РПКА корпускулярных АГ и нерастворимых протеинов их неспособностью проникать через капиллярные стенки для соединения с АТ, фиксированными на тканевых тучных клетках.

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ IN VITRO

Методы определения ПЧЗТ, основанные на воздействии специфических АГ на иммунокомпетентные лимфоидные клетки, подробно излагались в отечественных (А. Е. Вершигора, 1971; М. М. Авербах, и др., 1974; В. А. Фрадкин, 1975; М. М. Авербах, 1976; Р. В. Петров, 1976; А. Д. Адо, 1976, и др.) и зарубежных (Rajka, Korossy, 1974; Turk, 1975; Мовэт, 1975, и др.) работах. Наиболее широко используется реакция бласттрансформации лимфоцитов, но в последние годы с нею соперничает реакция торможения миграции макрофагов или лейкоцитов. Последняя привлекает большой интерес как один из основных клеточных тестов in vitro для изучения ПЧЗТ.

Реакция торможения миграции клеток (РТМК). Центральным звеном реакции торможения миграции макрофагов (РТММ) различного происхождения, лейкоцитов периферической крови (РТМЛ) суммарно или с разделением на гранулоциты и моноциты является синтез сенсibilизированными лимфоцитами при контакте со специфическим АГ фактора угнетения миграции подвижных клеток.

Общепринято мнение, что РТМК является специфическим тестом определения сенсibilизации ко многим бактериальным, вирусным, грибковым, паразитарным и другим антигенам. По данным Блум, Глейд (1974), растворимые АГ не тормозили миграцию частично очищенных лимфоцитарных препаратов от сенсibilизированных людей, а корпускулярные, например, целые бактерии, вызывали торможение. Так, БЦЖ уже в дозе 5 мкг/мл обнаруживала отчетливые различия в РТМЛ туберкулиноположительных и туберкулиноотрицательных лиц. Для получения аналогичного эффекта туберкулин требовался в значительно больших количествах, граничивших с токсическими (Gorski, 1974). В то же время нужно учитывать свойства микроба. Так, коклюш-

ная вакцина оказалась непригодной для РТМЛ из-за способности агглютинировать лимфоциты и макрофаги. Поэтому для постановки реакции используют растворимый компонент коклюшной вакцины или дезоксихолатный АГ (В. Д. Смирнов, В. Л. Шишкин, 1974). В исследованиях последних лет широко используются растворимые микробные АГ, такие, как туберкулин, бруцеллин, аллергены по Андо—Вержиковскому, химические антигены, полученные по методу Вестфalia ультразвуковой обработкой микроорганизмов и т. д. Не вызывал угнетения миграции клеток в лимфоцитарной культуре липополисахаридный АГ Буавена (Dimitriu et al., 1974).

Наша сотрудница Ж. С. Нугманова сравнивала РТМК с тремя антигенами гемолитических стрептококков группы А: корпускулярным (убитыми нагреванием микробами), растворимым (озвученным) и коммерческим, полученным по методу Андо—Вержиковского. Лейкоциты крови получали от морских свинок, сенсибилизированных теми же штаммами стрептококков. Индекс РТМК равнялся соответственно для каждого антигена  $0,62 \pm 0,014$ ;  $0,66 \pm 0,13$  и  $1,4 \pm 0,3$ . Следовательно, аллерген по Андо—Вержиковскому не тормозил миграцию лейкоцитов (он не вызывал также и кожных реакций у этих животных из-за малого содержания белка в препарате). Корпускулярный и растворимый АГ в равной степени угнетали миграцию лейкоцитов.

В дальнейшем мы изучили влияние продолжительности времени ультразвуковой дезинтеграции (при постоянном режиме обработки) на угнетающую активность АГ в РТМЛ. Результаты приведены на рис. 20 в сравнении с результатами испытания активности тех же препаратов в замедленных кожных реакциях на сенсибилизированных животных. Дозы антигенов были унифицированы и составляли 100 мкг/мл в РТМЛ и 100 мкг в кожных реакциях. Из полученных данных следует, что наибольшей активностью в РТМЛ обладали АГ 30-минутного озвучивания, а в кожных реакциях — полуторачасового. Следовательно, наибольшим ингибирующим миграцию лейкоцитов эффектом обладали малодиспергированные микробные белки, а активностью в кожных реакциях — высокодиспергированные препараты.

Интересно, что растворимый фактор угнетения миграции клеток, образующийся при контакте сенсибилизир-

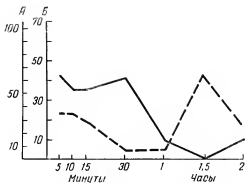


Рис. 20. Влияние продолжительности обработки ультразвуком брусцелл на реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) и замедленные кожные реакции при ПЧЗТ. Сплошная линия — РТМЛ; пунктирная — кожные пробы.

На оси абсцисс — продолжительность обработки ультразвуком; на оси ординат — РТМЛ в процентах (А) и (Б) диаметр кожных реакций, мм.

рованных лимфоцитов с туберкулином, грибковыми, стрептококковыми и другими микробными АГ, не обладает видовой специфичностью. Это открывает возможности для более широкой клинической диагностики микробной аллергии, тем более, что реакция с гетерологичными клетками примерно в 50 раз чувствительнее (Houck, Chang, 1973). Особенно перспективными такие исследования представляются при аллергических заболеваниях с поливалентной сенсibilизацией, таких, как бронхиальная астма. По данным РТМЛ, полисенсibilизация к множественным микробным аллергенам выявлялась в 70% случаев инфекционно-аллергической бронхиальной астмы (З. Н. Кинго, 1975).

По обобщенным данным Блум и Глейд (1974), у животных первая реакция, коррелирующая с ПЧЗТ (под ПЧЗТ авторы подразумевают замедленные кожные реакции), — РТММ. Клинические наблюдения часто подтверждают эту закономерность, но не всегда. Например, при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы кожные пробы с аллергенами стафилококка, стрептококка, протей, кишечной палочки наблюдались значительно (в 1½—2 с лишним раза) чаще, чем РТМЛ, хотя чаще всего положительные результаты обеих реакций совпадали (И. П. Замотаев и др., 1975).

Два обстоятельства могут оказывать влияние на несовпадающие результаты этих реакций. Во-первых, большая зависимость РТМЛ, чем кожных реакций, от активности инфекционного процесса (М. М. Авербах и др., 1974; В. П. Костромина, 1974; Н. Г. Виноградова, 1975; В. А. Галенок, 1975; М. М. Авербах, 1976, и др.). Во-вторых, различные механизмы этих реакций, связанные с действием МИФ и кожнореактивного фактора. Многие еще неясно в кинетике, свойствах этих двух лимфокинов, но совершенно определена специфичность функции каждого (Achten, 1973; Galebaugh, Raque, 1974). Следует отметить и предположение М. М. Авербаха с соавт. (1974) об участии в этих реакциях разных популяций лимфоцитов. Тем не менее исследователи указывают на большое сходство в механизмах выделения МИФ и кожнореактивного фактора. На этом основании возникло категоричное суждение о том, что выделение МИФ, а следовательно, положительный результат РТМЛ, свойствен только ПЧЗТ, но не ПЧНТ (David, 1971). Допускается также, что с помощью этой реакции можно выявить ПЧЗТ к металлам, лекарственным веществам, при аутоиммунных заболеваниях (Rocklin et al., 1974). Накапливаются данные о положительных результатах РТМЛ при атопии, но вопрос о том, насколько это связано с ПЧНТ, нуждается в более веских доказательствах. В качестве предположения можно высказать мысль, что одним из таких доказательств могло бы быть установление выделения специфического МИФ В-лимфоцитами, синтезирующими аллергические IgE-АТ.

Известно также, что РТМЛ широко используется для оценки клеточного иммунитета у человека (Patrucco, Gisher, 1971; Ю. А. Глухарев, Н. В. Ворошилова, 1974; Блум, Глейд, 1974). Такое суждение представляется вполне оправданным, учитывая функции клеток, подвергавшихся торможению.

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ). Большинство фактических данных о закономерностях РБТЛ в клинике было получено с применением туберкулина. Однако бласттрансформация лимфоцитов может происходить в соответствующих условиях под влиянием любых бактериальных, вирусных, грибковых, паразитарных и других специфических аллергенов. РБТЛ вызывают разнообразные по структуре



и химическому составу микробные аллергены. Так, у стрептококков различных групп и серотипов, помимо стрептолизина-S, известного в качестве неспецифического митогена, эффективными индукторами специфического бластообразования оказались убитые микробы, стрептолизин-О, стрептокиназа, М-фракция, внутриклеточный АГ, фибриаллерген по Андо—Вержиковскому, кислотные экстракты клеточных оболочек, клеточных мембран, цитоплазмы (в нативном состоянии цитоплазма не стимулировала лейкоциты) (И. Л. Тыдельская и др., 1975; Keiser et al., 1971).

Представляет интерес сообщение о стимуляции синтеза ДНК под влиянием агрегированного и неагрегированного РРД, в котором показано, что у лимфоцитов имеется более выраженный аффинитет к АГ, фиксированым на частицах (Nilsson, Möller, 1972).

С успехом используются ультразвуковые аллергены микоплазм, гонококков, трепонем и другие (Н. М. Овчинников и др., 1975; Esquenazi, Streitfeld, 1973; Biberfeld et al., 1974).

Фильтрат культуры стафилококков известен как неспецифический митогенный препарат. Первоначально к ним относили и стафилококковый протеин А, пока не установили сенсibilизацию к нему большинства индивидуумов и специфический характер РБЛТ (Rajka, Kogossy, 1974). В таком же уточнении нуждается и эффект стафилококкового энтеротоксина В, оказывающего на лимфоциты здоровых лиц стимулирующее действие, близкое ФГА (Schambaugh, Blumenschein, 1974). В практике чаще используют стафилококковый аллерген по Андо—Вержиковскому. Положительная РБТЛ с этим аллергеном обнаружена у  $1/3$  здоровых детей, что свидетельствует о широком инфицировании стафилококками. У детей, больных инфекционно-аллергической астмой, аллергены по Андо—Вержиковскому, выделенные из стафилококков и стрептококков, выявили значительно больше (3,5—31%) трансформированных клеток (Н. А. Торубарова, А. И. Рошаль, 1972). Другой особенностью реакции лимфоцитов больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы является преимущественно (у 77%) поливалентная сенсibilизация клеток к широкому набору микробных и вирусных аллергенов (З. К. Колб и др., 1975; В. И. Сильченко и др., 1975). Интересно также, что РБТЛ только с мик-

робными аллергенами наблюдалась в 6,6%, а в преобладающем большинстве случаев (около 67%) сочеталась реакция на микробные и тканевые аллергены (И. В. Походзей и др., 1975).

При использовании аллергенов бактериальных микроорганизмов в двух формах — растворимые продукты жизнедеятельности и щелочной экстракт микробной массы — обнаруживались реакции как на оба, так и на один аллерген (Е. И. Гудкова, 1974а).

Испытание в РБТЛ различных небелковых микробных аллергенов дает отрицательные результаты. Неактивен липополисахарид, полученный по методу Буавена (Dimitriu et al., 1974), капсульный полисахарид *H. influenza* (Alford, 1972), липоидная фракция микоплазм (Biberfeld et al., 1974) и другие. Эти данные подтверждают наблюдения с микобактериальными аллергенами. У туберкулиноположительных людей протейновый аллерген давал 80% положительных РБТЛ, а полисахаридный — только 7% и то за счет следов белка. Авторы этой работы (Yanicki et al., 1972) сделали заключение, что бластогенез лимфоцитов отражает клеточную реактивность к белковым АГ.

При инфекциях специфическая трансформация лимфоцитов выявляется очень рано: стимуляция дизентеринном лимфоцитов в первые 1—7 дней заболевания дизентерией (Д. К. Баширова, А. А. Сорокин, 1974), с вирусными АГ — на 5—9-е сутки заболевания опоясывающим лишаем или ветряной оспой (Jordan, Merigan, 1974), через неделю после прививки оспенной вакциной (Т. У. Уалиханов и др., 1975). И. Г. Цой в нашей лаборатории наблюдал статистически достоверное повышение трансформации лимфоцитов под влиянием коклюшной вакцины уже на 5-е сутки после сенсибилизации морских свинок АКДС-вакциной. Реакция сохранялась не менее 60 дней. По данным Г. Ж. Туркпенбасовой (1976), изучившей под нашим руководством иммуноаллергическую реактивность у больных рожей, при первичной форме заболевания РБТЛ нарастала со 2-го по 6-й дни (от  $1,0 \pm 0,1$  до  $9,7 \pm 1,4\%$ ) с последующим снижением к 8-му дню до  $0,8 \pm 0,7\%$ .

О длительности сохранения повышенной способности лимфоцитов к специфической антигенной стимуляции свидетельствуют клинические наблюдения. Так, реконвалесценты инфекции микоплазмами дают выраженную

РБТЛ на микоплазменный АГ спустя 10 лет и более (Biberfeld et al., 1974), инфицированные плазмодиями малярии сохраняют реактивность спустя 15 лет (Wyler, Orpenheim, 1974) и т. д. Длительно наблюдается РБТЛ с бруцеллином у больных бруцеллезом — с 2 мес до 10 и более лет, причем не обнаруживается изменения величины реакции в зависимости от давности заболевания (данные нашей сотрудницы Л. Е. Цирельсон).

Часто РБТЛ хорошо коррелирует с кожными пробами замедленного типа (Блум, Глейд, 1974; Vice et al., 1974; Turk, 1975). Г. Ж. Туркпенбаева (1976) отметила, что интенсивность кожных проб и РБТЛ у больных различными рожистыми заболеваниями изменялись параллельно. Однако при туберкулезе и других инфекциях такая корреляция наблюдается не всегда. Л. Н. Тимофеева (1974), Г. К. Трофимов и Л. Н. Тимофеева (1975) отмечали прямую зависимость между РБТЛ и кожными пробами в фазах рассасывания и уплотнения туберкулезного процесса. При активном туберкулезе такую связь не удалось показать из-за высокой спонтанной трансформации лимфоцитов. Повышенная спонтанная (без АГ) трансформация клеток наблюдается не только при туберкулезе, но и у больных ревматизмом с затяжным течением, хроническим тонзиллитом, бронхиальной астмой и т. д. (В. П. Лозовой и др., 1970; Е. А. Надеждина, Р. Ш. Азизова, 1974; Virtue et al., 1971). Значение этого феномена еще не выяснено, но ясно, что он связан с заболеванием, так как в обычных условиях не наблюдается сколько-нибудь значительного бластообразования в культурах лимфоцитов периферической крови (Rajka, Korossy, 1974).

Хорошая корреляция наблюдается у больных лепрой между положительной кожной пробой на лепромин и РБТЛ с убитыми *M. leprae*. Обе реакции сильно выражены при туберкулоидной и фактически отрицательны при лепроматозной форме заболевания.

Исследования РБТЛ с бруцеллином у больных бруцеллезом, проведенные И. Л. Касаткиной и Л. Е. Цирельсон, показали, что реакция не всегда коррелирует с показателями ПЧЗТ. При этом сравнение проводилось не только с кожной пробой Бюрне, но и, что особенно важно, с интенсивностью общей замедленной аллергической реакции, развивающейся в ответ на внутривенное введение лечебной вакцины.

У больных ринитом отмечено 72—80% совпадений РБТЛ и реакции лейкоцитоллиза с положительными кожными пробами (Е. И. Гудкова, 1974).

Противоречивы данные о корреляции интенсивности РБТЛ и индекса миграции макрофагов. Имеются указания о положительной корреляции у больных кандидозом (Vice et al., 1974). Но чаще авторы не находили прямой корреляции обеих реакций (Biberfeld, 1974). М. М. Авербах с соавт. (1974, 1976) определенно указывают, что количественные показатели РБТЛ и РТМЛ при туберкулезе имеют обычно противоположную динамику. Говоря об обеих реакциях, они отмечают: «ни одна из реакций *in vitro* не имеет динамику, полностью совпадающую с динамикой кожных туберкулиновых проб» (М. М. Авербах и др. М., 1974, с. 204). Вероятно, строгий количественной корреляции ожидать трудно, так как конечный эффект реакций обусловлен разными клетками. Кроме того, если в основе РБТЛ лежит «прямой» механизм действия АГ на клетку-эффектор, то замедленная кожная реакция и торможение миграции клеток опосредованы местными или гуморальными лимфокинами типа МИФ, кожнореактивного фактора и другими.

Сопутствующий всем инфекциям процесс АТ-образования по-разному оценивается с точки зрения РБТЛ. Чаще всего не выявляется корреляции между степенью РБТЛ и титрами противомикробных (Turk, 1975), противомикоплазменных (Biberfeld, 1974), противопаразитарных (Wyler, Oppenheim, 1974) и других АТ. При грибковых заболеваниях РБТЛ ниже при наличии АТ к *Candida albicans* (Vice et al., 1974), а при сифилисе — параллельна титрам АТ в реакции Вассермана (Н. М. Овчинников и др., 1975).

При бруцеллезе, по данным И. Л. Касаткиной и Л. Е. Цирельсон, показатели РБТЛ с бруцеллином не всегда коррелируют с титрами АТ, но, поскольку отмечается тенденция к прямой зависимости РБТЛ от активности и остроты процесса, то отмечается та же корреляция и с АТ-образованием. Мы не касаемся таких случаев, когда плазма крови становится ингибитором бластообразования нормальных или сенсibilизированных лимфоцитов (апластическая анемия, различные раковые болезни, активный сифилис, множественный склероз и др.). А. Я. Кульберг (1975) обобщил работы.

показывающие возможность ингибции антигензависимой пролиферации сенсibilизированных лимфоцитов в присутствии АТ при ПЧЗТ к небактериальным АГ.

При ряде инфекционных заболеваний наблюдается более или менее выраженное снижение способности лимфоцитов к пролиферации. Это наблюдается при хроническом гистоплазмозе, врожденной краснухе, лепре, микоплазменных заболеваниях, при туберкулезе, инфекционном гепатите и других вирусных заболеваниях, а также *in vitro* под действием живого вируса кори (цит. по Rajka, Korossy, 1974).

Отечественные и зарубежные исследователи подчеркивают высокую специфичность и практическую ценность РБТЛ. Реакция наблюдается при обоих типах повышенной чувствительности — замедленном и немедленном (Rajka, Korossy, 1974). При лекарственной аллергии процент положительных РБТЛ от 8 до 47 и совпадение с клиническими данными в 70—90%. Считается, что чем выше степень сенсibilизации, тем больше может быть число бластных клеток. Вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные и другие специфические аллергены (лекарственные, ингаляционные, пищевые и др.) могут вызывать трансформацию лимфоцитов в бласты только в случае предшествующей сенсibilизации *in vivo* к ним. Считается, что бласттрансформация по существу своему является вторичным иммунным ответом на АГ (Rajka, Korossy, 1974). Такой точке зрения соответствует и другая, более обобщенная, рассматривающая РБТЛ как тест для оценки состояния иммунологической активности лимфоидных клеток, в том числе на специфические стимуляторы. Указывается, что механизм действия различных субстратов в РБТЛ отличается и не зависит от процессов иммунологического распознавания.

Основное значение РБТЛ связано, по-видимому, с характеристикой клеточного иммунитета. Так, М. М. Авербах с соавт. на основании собственных клинических и экспериментальных, а также литературных данных, приходят к выводу, что РБТЛ при туберкулезе в наибольшей степени совпадает с резистентностью к туберкулезу или подъемом защитных сил организма. Они, а также многие другие (Н. Г. Виноградова, 1975; Л. И. Облогина, 1975, и др.) нашли низкие показатели РБТЛ в активной фазе туберкулеза. При обратном раз-

витии процесса интенсивность РБТЛ с РРД нарастала. Не все исследователи согласны с такой динамикой стимуляции лимфоцитов. Некоторые из них в активной и острой фазе инфекционного заболевания находили высокие показатели РБТЛ, снижавшиеся при инволюции процесса (Л. С. Когосова, Е. Ф. Чернушенко, 1970; Е. М. Назарова, 1973; Л. Н. Тимофеева, 1974; И. Л. Касаткина, 1975; Jordan, Merigan, 1974, и др.).

В зарубежной литературе до сих пор реакция бласттрансформации считается надежным и хорошим методом для двух целей: 1) для оценки нормального или патологического состояния клеточного иммунитета; 2) для оценки *in vitro* проявлений ПЧЗТ (Блум, Глейд, 1974; Rajka, Korossy, 1974). С ее помощью подбираются аллергены для дальнейшего обследования больного.

В дополнение к изложенному следует указать, что параллельно с изучением медиаторов клеточного иммунитета определяется возможность их использования для диагностики в реакциях ПЧЗТ. К таким реакциям, находящимся в стадии разработки и изучения, относятся различные цитотоксические воздействия стимулированных лимфоцитов на клетки-мишени, торможение распластывания макрофагов, определение интерферона, способности стимулированных лимфоцитов усиливать репликацию некоторых вирусов и т. д. Широкого применения эти реакции пока не нашли.

Реакции повреждения нейтрофильных клеток крови. Тесты определения показателя повреждения нейтрофилов (ППН), предложенного В. А. Фрадкиным, и другие близкие к нему — альтерации лейкоцитов, лейкоцитолiza — широко используются в клинических и экспериментальных исследованиях (А. Д. Адо, 1970; П. П. Сахаров, и др., 1970; А. П. Карапата, 1971; М. И. Китаев, 1973; И. Л. Богданов, 1974; Л. С. Когосова и др., 1974; В. А. Фрадкин, 1975).

Чрезвычайно обширен перечень аллергенов, вызывающих повреждение лейкоцитов. В него входят практически все микробные АГ, представляющие наиболее распространенную патогенную, условнопатогенную и сапрофитическую микрофлору семейства бактерий, вирусов, грибов. Не менее обширна группа небактериальных аллергенов, использовавшихся для реакции альтерации и лизиса лейкоцитов.

Исследования показали, что ППН становится положительным в ходе инфекции очень рано и сохраняется длительно. Так, у больных листериозом ППН положителен с 3—4-го дня (М. А. Петухова, 1972а). Аналогично у инфицированных морских свинок ППН с листерийным АГ положителен с 3—5-х суток и сохраняется весь срок исследований — на протяжении 7 мес (В. В. Дрюккер, 1967; М. А. Петухова, 1972). К туберкулину специфическая чувствительность нейтрофилов у зараженных животных появляется с 3-го дня, в то время как кожная реакция на туберкулин — с 8-го дня (О. Г. Батиашвили, Н. В. Гогобашвили, 1969), при бруцеллезной инфекции — соответственно на 5-й день и к концу первого месяца (В. П. Кардаков, С. Ф. Бойко, 1971). Большинство исследователей не выявили корреляции реакции альтерации нейтрофилов и интенсивности кожных проб при туберкулезе, бруцеллезе, дизентерии, стрептококковой сенсибилизации.

Первоначально в реакции альтерации нейтрофилов при пылевой аллергии (В. Б. Гервазиева, 1968), затем при туберкулиновой и аутоаллергии (М. И. Китаев, 1973), сенсибилизации цитоплазматическим антигеном стрептококков (Н. В. Шатилова, 1970) и с другими АГ был установлен гуморальный механизм реакции специфического повреждающего действия антигенов на нейтрофилы. Обосновано участие комплемента в повреждающем действии комплекса АГ-АТ, образующегося на поверхности клетки или около нее. Характер АТ, участвующих в реакции, по-видимому, может быть различным. При поллинозе за реакцию ответственны реагины. При туберкулезе и сопутствующих ему аутоаллергических реакциях и при других бактериальных инфекциях характер антител не определен.

Н. Г. Алибекова (1975) провела сравнительное изучение реакции повреждения нейтрофилов (РПН) в параллельных исследованиях на моделях ПЧЗТ и ПЧНТ к бруцеллезным АГ (характеристики моделей приведены в главе 1), анафилактической сенсибилизации у морских свинок и феномена Артюса у кроликов, вызванных нормальной лошадиной сывороткой. РПН ставили по методу Р. Г. Гудковой (1967). Сводные результаты экспериментов представлены в табл. 26.

Установлено, что реакция альтерации нейтрофилов не позволяет дифференцировать замедленный тип инфек-

Процент повреждения нейтрофилов при различных условиях постановки реакции ( $M \pm m$ )

Серия опы- тов	Условия реакции	Тип аллергии			
		бруцеллезная		белковая немедлен- ная	феномен Артюса
		замедлен- ная	немедлен- ная		
1-я	Повреждение специфическим антигеном	$47 \pm 4,7^*$	$39 \pm 1,4$	$37 \pm 1,3$	$53 \pm 5,0$
2-я	Повреждение неспецифическим антигеном	$16 \pm 1,6$	$11 \pm 0,1$	$10 \pm 0,4$	$(17 \pm 1,8)^{***}$
3-я	Нормальные лейкоциты + сенсibilизированная сыворотка	$20 \pm 1,6$	$36 \pm 2,4$	$35 \pm 0,9$	—
4-я	Лейкоциты опытные + сенсibilизированная сыворотка, прогретая при $56^\circ\text{C}$	$20 \pm 1,0$	$18 \pm 0,8$	—**	—
5-я	Нормальные лейкоциты + сенсibilизированная сыворотка, прогретая при $56^\circ\text{C}$ — 4 ч	$14 \pm 1,0$	$16 \pm 0,6$	—	—
6-я	Лейкоциты опытные + сенсibilизированная сыворотка, прогретая при $56^\circ\text{C}$ — 30 мин	$31 \pm 2,1$	$29 \pm 1,3$	$30 \pm 0,8$	—
7-я	Опытные лейкоциты (отмытые) в нормальной сыворотке	$28 \pm 2,0$	$20 \pm 0,6$	$20 \pm 0,9$	$34 \pm 1,6$

\* Контроли сывороток и антигенов, опущенные в таблице, колебались в пределах от минимального повреждения  $7 \pm 0,7$  до максимального —  $11 \pm 1,0\%$ ;  
 \*\* Не исследовано; \*\*\* Спонтанное повреждение.

ционной аллергии от немедленного и феномена Артюса. То же самое можно сказать и о характере антигенов, вызывающих реакцию: повреждение наблюдалось как под влиянием бактериальных, так и небактериальных аллергенов. Проведенные исследования позволили прежде всего подтвердить специфичность реакции (серии



опытов 1 и 2). В значительной степени реакция была обусловлена гуморальными антителами, о чем свидетельствовала положительная реакция «непрямой» альтерации нормальных нейтрофилов в сыворотке sensibilizированных животных (серии 3). Среди антител наибольшее значение имели термолабильные, разрушавшиеся при четырехчасовом нагревании сыворотки. К такому заключению привели двусторонние опыты по исследованию влияния длительного прогревания сыворотки на альтерацию в присутствии антигенов как sensibilizированных, так и нормальных нейтрофилов (серии опытов 4 и 5). Однако остаточная повреждающая активность таких длительно прогретых сывороток статистически достоверно превышала контроль, что может указывать на некоторую роль термостабильных противобактериальных антител. Опыты (серия 7) с отмытыми лейкоцитами, помещенными в нормальную сыворотку, показали сравнительно незначительное участие в реакции факторов, связанных с самой клеткой. Оценивая этот показатель при феномене Артюса, следует обращать внимание на значительное спонтанное повреждение нейтрофилов (см. серию 2), по-видимому, за счет снижения устойчивости клеток при этом феномене.

Для выявления роли комплемента в альтерации нейтрофилов сыворотки подвергали кратковременному прогреванию согласно общепринятой методике (см. серию 6). Наблюдавшееся снижение активности сыворотки, однако, нельзя отнести целиком за счет инактивации комплемента, поскольку при таком режиме прогревания могли частично разрушаться и аллергические антитела.

Поскольку было выявлено, что участвующие в РПН АТ в основном термолабильны, прежде всего проведен анализ отношения РПН к феноменам анафилаксии. По современным представлениям, за все проявления анафилаксии у животных ответственны гомоцитотропные АТ, фиксирующиеся в коже и других тканях и при воздействии АГ обуславливающие реакцию данных тканей. Такие АТ, действительно, выявлялись у всех животных с немедленным типом аллергии к бруцеллезному АГ. Но в группе животных, зараженных бруцеллами и находившихся в состоянии ПЧЗТ (см. главу 1), ни одним из общепринятых тестов гомоцитотропные АТ не выявлены. Сомнений в надежности тестов, отлично «рабо-

тавших» на модели ПЧНТ, быть не могло. На основании таких результатов не представляется возможным считать альтерацию лейкоцитов классическим феноменом анафилактического характера. Сказанное справедливо не только для применявшихся бруцеллезных АГ, но и для модели хронической стрептококковой инфекции (см. табл. 2, глава 1), туберкулезной инфекции и т. д. При таких инфекциях гуморальный механизм РПН, по-видимому, может быть общим с другими феноменами группы «специфических анафилактоидных реакций» (см. главу 1). Повреждение нейтрофилов аллергеном развивается, по-видимому, по типу ответных реакций клеток-мишеней.

Реакции базофилов и тучных клеток. Базофилы крови и их аналоги в тканях — тучные клетки — не относятся к иммунокомпетентным клеткам. Однако они с успехом используются как клетки-мишени в аллергических реакциях с различными аллергенами. Наиболее интенсивные исследования проводились при пыльцевой, лекарственной и пищевой аллергии, где прямой и непрямой базофильные тесты, а также реакция дегрануляции тучных клеток перитонеального экссудата белых крыс (РДТК) нашли наиболее широкое практическое использование.

Rajka, Korossy (1974) указывают, что эти тесты могут быть положительными и при других аллергических процессах обоих типов аллергии, как немедленном, так и замедленном. Подтверждается участие базофилов и тучных клеток в некоторых проявлениях ПЧЗТ при туберкулиновой аллергии, контактном дерматите. Экспериментальное изучение этих вопросов опережает клинические наблюдения. В экспериментальных условиях Ф. Л. Лейтес и М. И. Семашко (1968) выявили четкую корреляцию между интенсивностью сенсибилизирующего действия отдельных вакцин и величиной эффекта дегрануляции тучных клеток. Они рекомендовали непрямую РДТК — подкожное введение животным сыворотки вакцинированного человека в смеси со специфическим АГ. Анализ работ, выполненных с бактериальными и паразитарными АГ на зараженных или инвазированных животных, показывает, что тучные клетки тканей и базофилы крови постоянно подвергаются дегрануляции (И. М. Бондарев, Н. Д. Медуница, 1974, и др.). Так, у цыплят, сенсибилизированных туберкулином, обнару-

живались цитофильные АТ к базофилам. Выявлено 2 типа таких АТ, способных пассивно сенсibilизировать интактные родственные базофилы: 1) термостабильные, меркаптоэтанолрезистентные и 2) термолabile, меркаптоэтанолчувствительные (Wilson, Heller, 1976). Подобными свойствами в отношении тучных клеток обладали и АТ к гельминтозным АГ, относящиеся, как оказалось, к классам иммуноглобулинов, соответственно, G и E (Catty, Fraser, 1972; Barnett, Justus, 1975, и др.).

Возможность фиксации на базофилах человеческого IgG доказана, хотя и не достигает такой большой степени, как у IgE (цит. по И. С. Гущину, 1976). Однако в отличие от животных у человека не изучена возможность изменения функции базофилов и тучных клеток под влиянием комплекса АГ с АТ класса IgG, хотя способность некоторых подклассов АТ этой группы к пассивной сенсibilизации гомологичных тканей не вызывает сомнений. Подобный аспект исследований представляется особенно перспективным в случаях отсутствия выработки иммуноглобулина класса E при общем высоком уровне АТ-образования, что имеет место при хронических инфекциях типа туберкулеза, бруцеллеза и при других формах ПЧЗТ. Например, Л. А. Денисова (1974) обнаружила значительную базофилию крови при аутоаллергических процессах и с успехом испытала базофильный тест Шелли. Метод дегрануляции тучных клеток сыворотками больных хроническим тонзиллитом в присутствии стрепто- и стафилоаллергенов не уступал по чувствительности пассивной кожной анафилаксии (Л. А. Дюговская, 1974).

Мы исследовали в РДТК с бруцеллином сыворотки крови 52 больных бруцеллезом. У больных диагностировался преимущественно (19) острый бруцеллез или стадия обострения (17) хронического бруцеллеза. Реакцию ставили по методике, описанной Л. М. Ишимовой (1971). Положительной РДТК считалась при условии, если опыт в 2 раза и более превышал индивидуальный контроль. Во всех этих случаях повреждение клеток в опыте превышало 10%, а иногда достигало 70—80%. Как показано на рис. 21, наибольшее количество положительных реакций и наиболее высокие показатели степени дегрануляции отмечались при остром и обострившемся бруцеллезе и снижались при хроническом

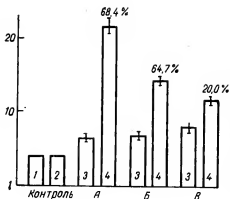


Рис. 21. Дегрануляция тучных клеток крыс в присутствии сыворотки крови больных бруцеллезом и бруцеллина (4). 1 — спонтанная дегрануляция; 2 — в присутствии одного бруцеллина; 3 — в присутствии одной сыворотки. А — острый бруцеллез; Б — обострение; В — ремиссия хронического бруцеллеза. На оси ординат — дегрануляция тучных клеток, %.

компенсированном процессе. Так как сыворотки больных рассмотренных групп существенно отличались по содержанию противобруцеллезных агглютининов (реакция Райта), то был проведен корреляционный анализ титров указанных АТ и процента дегрануляции тучных клеток в каждой сыворотке. Корреляции признаков не выявлено ( $r = -0,1$ ;  $p > 0,5$ ).

Далее были исследованы сыворотки крови больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, реагировавших положительными кожными реакциями на аллергены гемолитического стрептококка и стафилококка. В РДТК с аллергеном гемолитического стрептококка сыворотки вызывали дегрануляцию  $22 \pm 0,46\%$  тучных клеток, а с аллергеном гемолитического стафилококка  $22,4 \pm 3,3\%$  (контроли составляли: аллергенов  $5,3 \pm 0,69$  и  $6,6 \pm 1,0\%$  соответственно, а сывороток  $4,5 \pm 0,73\%$ ).

Можно допустить, что разрушение тучных клеток происходит в результате воздействия образующего иммунного комплекса АГ с сывороточными АТ.

По-видимому, очень близка к реакции дегрануляции базофилов по своей сущности реакция освобождения гистамина из лейкоцитов периферической крови. Доказано, что базофилы являются основными депо освобождающегося гистамина; численное содержание базофилов коррелирует с количеством освобождающегося медиатора; освобождение гистамина представляет активный секреторный клеточный процесс, не связанный с повреж-

дением клетки (Pruzansky, Patterson, 1970; Grieco, 1970; Siraganian, Osler, 1971; Ishizaka et al., 1972, и др.).

Показано, что АТ класса G в присутствии специфического АГ освобождают значительные количества гистамина из лейкоцитов человека, однако этих АТ требуется значительно больше, чем IgE (Grant, Lichtenstein, 1972; Ishizaka et al., 1972, и др.).

Освобождение гистамина из лейкоцитов крови наблюдали при сенсибилизации к грибам у больных ринитом, астмой, бронхолегочным аспергиллезом и др. (Pruzansky, Patterson, 1970; Turner et al., 1972). Выделение гистамина имело место также при инкубировании лейкоцитов крови людей с антигенами стафилококка (Martin et al., 1969).

Б. И. Богачкова и Н. Г. Алибекова под нашим руководством провели сравнительное изучение реакции освобождения гистамина на различных моделях ПЧНТ (к микробному и немикробному АГ), а также микробной ПЧЗТ. Использованы модели, подробно охарактеризованные в главе 1. За основу определения освобождения гистамина из лейкоцитов была принята методика Lichtenstein, Osler (1964). Результаты представлены в табл. 27. Освобождение гистамина имело место при

Таблица 27

Реакция освобождения гистамина из лейкоцитов периферической крови морских свинок

Тип аллергии у животных	Разрешающий антиген	Число животных	Количество освобожденного гистамина, нг/мл ( $M \pm m$ )	
			опыт (с антигеном)	контроль (без антигена)
Аллергия замедленного типа к бруцеллам	Растворимый бруцеллезный	15	$54,0 \pm 1,7$	$14,5 \pm 1,50$
Микробная (бруцеллезная) аллергия немедленного типа	Растворимый бруцеллезный	15	$93,7 \pm 2,71$	$16,0 \pm 2,30$
Немикробная аллергия немедленного типа	Нормальная лошадиная сыворотка	10	$128,5 \pm 3,30$	$17,0 \pm 3,39$
Несенсибилизированные	Нормальная лошадиная сыворотка или растворимый бруцеллезный	10	$14,5 \pm 0,87$	—

всех типах аллергии. Об этом свидетельствовали высоко достоверные различия в результатах опытных (в присутствии АГ) и контрольных (без АГ, неспецифические АГ) образцов лейкоцитов животных. Выделение гистамина в 4—7,5 раза превышало контроли. Наиболее интенсивное выделение амина наблюдалось при ПЧНТ. Либерация гистамина лейкоцитами животных, имевших ПЧЗТ к микробному АГ, была значительно меньше, но сам положительный результат имеет чрезвычайно важное значение.

Получены предварительные данные о возможности освобождения гистамина из лейкоцитов крови больных бруцеллезом при воздействии бруцеллезных АГ. Исследовали кровь 15 больных. Выделение гистамина в количестве 20—26 нг/мл отмечено у 5 больных (4 — с диагнозом острый бруцеллез и 1 — обострение хронического бруцеллеза). У остальных 10 больных реакция дала отрицательные результаты.

Механизм описанных реакций с использованием базофилов и тучных клеток при ПЧЗТ к микробам, равно как их значение в патологии нуждаются в дальнейшем изучении. Исходя из материалов, изложенных в главе 1 о характеристике аллергического состояния при бруцеллезе по типу ПЧЗТ с отсутствием образования IgE-подобных аллергических АГ, эти реакции, по-видимому, следует отнести к категории специфических анафилактикоидных реакций.

Иммуноглобулин Е. Нормальное содержание IgE в крови у новорожденных около 0,010—0,080 мкг в 1 мл, с возрастом медленно увеличивается, но даже у взрослых составляет менее 1 мкг/мл (А. Я. Кульберг, 1975; Rajka, Korossy, 1974, и др.). На уровень IgE в крови оказывает влияние их высокий аффинитет к клеткам как циркулирующим, так и фиксированным в периферических тканях.

Общий уровень IgE в крови определяется с помощью радиоиммунологических методик (например, радиоиммуносорбентный тест — RIST) и имеет определенное значение в диагностике аллергических заболеваний. Сущность метода состоит в следующем. Приготавливается конъюгат антител к человеческому IgE на частицах нерастворимого полимера (лучше всего подходят несколько марок сефарозы) и смешивается с малым количеством очищенного стандартного IgE, меченного изо-

топом  $^{125}\text{I}$ . Если предварительно к конъюгату добавить испытуемую сыворотку, содержащую IgE, то последние свяжутся с анти-IgE-АТ в пропорции, соответствующей их концентрации. Тогда меченый по йоду IgE (выступающий в реакции в роли АГ) окажется несвязанным. Измеряя затем радиоактивность выделенного комплекса АГ-АТ, отмечают ее снижение в опыте по отношению к контролю (без испытуемой сыворотки). Концентрация IgE определяется по специальной шкале.

Уровень IgE значительно выше нормального установлен у больных атопическими аллергическими болезнями. При этом совпадение RIST с кожными аллергическими реакциями на пыльцевые аллергены наблюдалось в 68%, а с провокационными тестами — в 97%.

Довольно характерным является высокий уровень IgE при паразитарных инфекциях (аскаридозе, бильгарциозе, эхинококкозе и др.). Так, Merrett с соавт. (1976) в сельскохозяйственной зоне, эндемичной по филяриатозу, обнаружили в среднем содержание IgE, равное 1643 ед/мл (в контроле — 350 ед/мл), хотя клинических проявлений аллергии у людей не наблюдалось.

Значительно повышено содержание IgE у больных бронхиальной астмой, сенсibilизированных клещами из домашней пыли *D. pteronyssinus*, причем содержание реагинов часто коррелирует с размерами волдырной реакции при кожной пробе с аллергеном из клещей (Cookson et al., 1976, и др.). Значительно повышен уровень IgE у больных тяжелой бронхиальной астмой при аллергии к плесневым грибам.

Во многих исследованиях установлена связь уровня IgE с кожной и бронхиальной чувствительностью к грибковым аллергенам, но есть указания и на отсутствие зависимости. Так, по мнению Ronald с соавт. (1975), содержание тотального IgE не позволяет дифференцировать аллергическую и неаллергическую бронхиальную астму.

Наиболее достоверным методом диагностики аллергических (атопических) заболеваний является определение специфических АТ класса IgE. Для этой цели служит радиоаллергосорбентный тест (RAST). Принцип метода состоит в том, что к испытуемой сыворотке больного добавляют нерастворимый полимер (или другой адсорбент) с фиксированным на его поверхности аллергеном. Если в сыворотке имеются соответствующие ал-

лергену IgE-АТ, то они образуют с ним конъюгат на поверхности адсорбента. В дальнейшем все несвязанные сывороточные компоненты удаляются и добавляется антисыворотка к IgE, меченная изотопом йода. Количество связавшихся с частицами полимера меченных изотопом анти-IgE-АТ показывает количество специфических реагинов типа IgE в испытуемой сыворотке. Реакция абсолютно специфична. Использование RAST лимитируется, помимо специальных технических трудностей, требованием использования очищенных аллергенов для приготовления аллергосорбентов. Интересно отметить, что концентрация АТ класса IgE может достигать высокого уровня. Например, исследовались АТ к *Candida albicans* при болезни Кимура (эозинофильная гранулема мягких тканей), которую связывают с атопической аллергией к грибам Кандида. Количество IgE-АТ к антигенам гриба составляло от 860 до 7000 ед/мл, при норме 329 ед/мл (Takekaka et al., 1976).

Кантаридиновая проба с аллергеном. Для определения состояния ПЧ и роли отдельных клеточных элементов в аллергических реакциях используется так называемое «кожное окно» — проба, состоящая в том, что после скарификации на кожу наносится антиген и через различное время в мазках-отпечатках изучается клеточный состав. Некоторые авторы рассматривают эту пробу, как более показательную для диагностики, чем кожное тестирование (Hayashi, Kurozumi, 1973).

Мы считали, что можно усовершенствовать постановку этой пробы, сочетая кантаридиновую пробу Кауфмана с внутрикожным введением в место наложения кантаридинового пластыря соответствующего микробного аллергена. Наблюдения проведены (Л. А. Царевской и И. Р. Самариной) у больных бронхиальной астмой.

Воспалительный экссудат кантаридинового пузыря в норме характеризуется преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (85—90%), незначительным содержанием лимфогистиоцитарных элементов и эозинофилов. Результаты исследований у 100 больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой представлены в табл. 28.

У больных определяли ПЧЗТ к стрептококку и использовали стрептококковый аллерген по Андо—Вержиковскому. На примере стрептококковой сенсибилизации вид-



Клеточный состав воспалительного экссудата при  
инфекционно-аллергической бронхиальной астме, %

Характер клеток	До введения аллергена		После введения аллергена	
	М	м	М	м
Лимфогистиоциты:				
бластоидные формы	0,87	0,19	2,4	0,26
макрофаги	2,0	0,24	6,2	0,43
лимфоидно-ретикулярные	10,87	0,61	20,04	0,92
Эозинофилы	9,86	0,71	22,3	1,6

но, что введение 0,1 мл стрептококкового лизированного аллергена в воспалительный очаг вызывало увеличение общего количества лимфогистиоцитов более чем в 2 раза. Действие специфического аллергена приводило к достоверному увеличению мононуклеарных фагоцитов и бластоидных элементов, по-видимому, не только за счет активной их миграции в очаг воспаления, но и вследствие трансформации (бласттрансформация *in vivo*). Параллельно лимфогистиоцитозу нарастала эозинофилия и вакуолизация цитоплазмы эозинофильных гранулоцитов. Эозинофилию и, особенно, появление вакуолей можно считать важным диагностическим признаком, подтверждающим специфичность реакции на вводимый аллерген.

**Провокационные пробы.** Комплекс кожных проб и проб *in vitro* с большой достоверностью выявляет иммунологическую перестройку к данному возбудителю, однако не всегда достаточно убедительно подтверждает, что именно этот возбудитель является этиологическим фактором заболевания. Это особенно верно по отношению к таким инфекциям, как токсоплазмоз, туберкулез, бруцеллез в эндемических очагах, поскольку из-за распространенности инфицирования такими возбудителями ПЧ возникает у значительного процента здоровых людей. В еще большей степени это относится к широко распространенным микроорганизмам, являющимся причиной аллергических заболеваний.

Провокационная проба позволяет уточнить этиологическую роль возбудителя и сводится к воспроизведению

очаговой реакции. Известно, что выраженные туберкулиновые пробы могут сопровождаться усилением воспалительных очагов в легких. При токсоплазмозе глаз после постановки кожной пробы можно наблюдать обострение процесса в глазу, но если процесс другой этиологии, то, несмотря на положительный результат кожной пробы, обострение не возникает (при условии использования достаточно большой дозы токсоплазмина). Rudzki (1970) придает очаговым реакциям при болезнях кожи большое значение. Он считает, что очаговая реакция подтверждает патогенетическое значение данного вида микроорганизмов в развитии поражения кожи, тогда как выраженная кожная проба, но без очаговой реакции, может свидетельствовать о случайном сосуществовании сенсибилизации к микробу и заболевания, вызванного другим видом микроорганизмов.

В клинике бруцеллеза мы постоянно наблюдали очаговые реакции, проявлявшиеся в виде усиления болей в суставах, по ходу нервов, обострения местных явлений воспаления, особенно в центральной нервной системе, увеличения печени и селезенки. Здесь очаговые реакции имеют не столько диагностическое значение, так как этиология заболевания обычно не вызывает сомнений, сколько должны учитываться в качестве возможного источника осложнений при проведении иммунотерапии, особенно с помощью внутривенного введения вакцины.

При постановке кожных проб используются небольшие дозы аллергенов, которые далеко не всегда вызывают очаговые реакции, поэтому, в сомнительных случаях, увеличивают вводимую дозу аллергена и даже вводят ее подкожно, например, токсоплазмин или туберкулин при заболеваниях глаза.

Особенно необходимы провокационные пробы при уточнении этиологии аллергических заболеваний инфекционной природы. Например, при бронхиальной астме обнаруживается, как правило, множественная сенсибилизация (Н. В. Адрианова и др., 1976, и др.). Поэтому у больных астмой перед назначением специфического лечения, обязательно применяются провокационные тесты, при которых больному назначается ингаляция поочередно всех аллергенов, давших положительные кожные пробы, и изучается проходимость бронхов через 20—30 мин (немедленные реакции) и через 8—24 ч

(поздние реакции). По данным литературы получается значительный процент несовпадений. На большом материале Seropian (1974) ингаляционные тесты совпали с кожными только в 40%. Gaudier с соавт. (1973), изучавшие у детей сенсibilизацию к *Candida albicans*, установили, что только около половины детей с выраженными кожными пробами отвечали бронхоспазмом на ингаляцию аллергена. Установлено, что ингаляционные тесты лучше, чем кожные, совпадают с инфекционным анамнезом (Hajos, 1974) и обнаруживается хорошая корреляция характера кожных проб и провокационных тестов: при немедленных кожных пробах бронхоспазм наступал через 15 мин, при замедленных — через 12 ч (Mathison, 1971).

В нашей клинике при систематическом проведении провокационных тестов получились результаты, близкие к приведенным выше. Т. Н. Нурпеисов за последние 3 года поставил 657 проб с аллергенами стрептококка, двух видов стафилококка, кишечной палочки, протей, пневмококка, нейссерии, пенициллиума, аспергиллуса, трихофитона, кандиды. Пробы ставились только у больных с положительными кожными реакциями на +++ и ++++. При попытках постановки провокационных тестов у больных с отрицательными кожными реакциями ни разу не было получено положительного результата.

Таким образом, при инфекционно-аллергической бронхиальной астме кожные пробы подтверждаются провокационным тестом с бактериальными аллергенами только в 40%, а при использовании аллергенов грибов — только в 1/3 случаев (табл. 29).

Таблица 29

Ингаляционные тесты (657 тестов) при бронхиальной астме у больных с положительными кожными пробами

Аллергены	Положительные пробы, %		
	ранние	поздние	итого
Бактериальные	10,2	33,9	44,1
Грибковые	8,4	25,2	33,6
<i>Candida</i>	7,0	25,6	32,6

Аналогичная картина наблюдается и при инфекционно-аллергическом рините. В этом случае провокационная проба заключается в нанесении аллергена на слизистую носа (в период ремиссии), что вызывает, при положительном результате, появление симптомов обострения. Результаты, по данным В. С. Мошкевича, представлены в табл. 30.

Таблица 30

Внутриносовые провокационные пробы с бактериальными аллергенами у больных ринитами (100 человек)

Кожные пробы	Провокационные пробы			
	отрицательные	сомнительные	положительные	резко положительные
++	2	0	2	0
+++	21	11	24	0
++++	7	6	24	3
Всего . . .	30	17	50	3

Положительные провокационные пробы обнаружены приблизительно у половины больных, давших кожные реакции. Отмечается значительно более высокий процент совпадений при кожных пробах на ++++.

### ГЛАВА 3

## РЕАКЦИИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ПЧЗТ И ПЧНТ К МИКРОБНЫМ АНТИГЕНАМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Основные закономерности анафилактических реакций гладкомышечных органов при белковой (небактериальной) сенсibilизации подробно освещены в трудах отечественных исследователей, выполненных главным образом под руководством академика А. Д. Адо, а также в иностранной литературе. В отличие от этого аллергические реакции гладкомышечных органов при микробной ПЧНТ, и, в особенности, ПЧЗТ, почти не изучались. Отдельные сообщения свидетельствуют о возможности развития спастических реакций гладких мышц изолированных органов туберкулезных морских свинок на специфические АГ. По-видимому, гладкомышечные органы легко сенсibilизируются растворимыми микробными АГ при использовании цитоплазматического АГ гемолитического стрептококка (В. А. Евсеев, 1968), стрептолизина (Prager, Feigen, 1970), брюшнотифозного АГ, полученного по методу Буавена (Н. И. Вылегжанин, Д. К. Баширова, 1968) и т. д.

В серии работ отечественных авторов, обобщенных в книге А. Т. Кравченко и Н. В. Галановой (1948), описаны разные по характеру ответные реакции, развивающиеся при воздействии на организм живых или убитых микробов. Авторами показано, что при инфицировании морских свинок вирулентными возбудителями бруцеллеза, сапа, туберкулеза, стрептококками и т. д. развивалось резкое повышение чувствительности изолированных гладкомышечных органов к специфическим АГ. Это состояние названо авторами «инфекционной аллергией клеток». Дальнейшие исследования показали, что состояние «инфекционной аллергии клеток» не связано ни с функцией РЭС, ни с антителами. Точно механизм измененной реактивности, присущий самой клетке, неизвестен (А. Т. Кравченко, В. И. Фирсанов, 1970).

Н. Р. Байтерякова (1954), Н. В. Чернов (1972) наблюдали аналогичное повышение чувствительности изолированных органов животных при вакцинации возбудителями тифопаратифозной группы, дизентерии, сальмонеллами, возбудителями колиэнтерита.

Мы провели сравнительное изучение аллергических реакций изолированных легких кроликов и гладкой мускулатуры изолированного тонкого кишечника морских свинок, сенсibilизированных введением культуры бруцелл (модель ПЧЗТ) или растворимого антигена из бруцелл (модель ПЧНТ). Методики сенсibilизации и общая характеристика аллергических состояний животных приведены в главе 1. В качестве разрешающих АГ использовались: 1) корпускулярный АГ в виде взвеси бруцелл вакцинного штамма, инактивированного при 56 °С в течение 2½ ч, и 2) растворимый (озвученный) АГ, полученный ультразвуковой дезинтеграцией микробов (см. главу 1).

В исследованиях гладкой мускулатуры изолированных легких использовали с некоторыми изменениями методику Alberty (1951), модифицированную Bhattacharja, Delanois (1955). При исследовании гладкомышечной ткани кишечника пользовались общепринятой методикой Шульца — Дейла в условиях изотонической регистрации сокращения. В качестве естественных возбудителей мышечного сокращения применяли свежеприготовленные растворы гистамина гидрохлорида и ацetylхолина хлорида. Этим же методом на кишке нормальной морской свинки определяли содержание гистамина в перфузатах изолированных легких.

### РЕАКЦИИ ПРИ МИКРОБНОЙ ПЧНТ

В опытах на изолированном кишечнике сенсibilизированных (см. главу 1) морских свинок растворимый (озвученный) АГ бруцелл в дозе 0,3 мг/мл раствора Тироде (доза отработана на интактных и сенсibilизированных свинках) вызывал специфическое анафилактическое сокращение у 90,6% животных. Реакция регистрировалась с 10-го дня сенсibilизации и на протяжении 5—6 мес. Наивысшая сила сокращения наблюдалась с 60-го по 90-й день сенсibilизации (см. главу 1).

Исключительно постоянным признаком анафилактической реакции была десенсibilизация гладких мышц к повторному действию растворимого (озвученного) АГ. У 88,3% животных наблюдалась полная десенсibilизация после первого контакта с АГ, а в остальных случаях происходила гипосенсibilизация, вследствие которой высота сокращения равнялась  $35 \pm 5,2\%$  по отношению к первой реакции (табл. 31). В той же таблице приведены результаты изучения реакции изолированного кишечника у сенсibilизированных морских

Реакция Шульца — Дейла на повторное воздействие растворимого (озвученного) микробного АГ

Реакция сокращения при повторном действии АГ	Первая доза АГ вводилась:			
	в стаканчик за 10 мин		внутривенно за	
	абс.	%	5—45 мин	24 ч
Положительная	7	11,7	0	3
Отрицательная	53	88,3	13	5
Всего животных . . .	60	—	13	8

свинок, перенесших острый анафилактический шок в ответ на внутривенное введение озвученного АГ. Оказалось, что в условиях целостного организма, независимо от тяжести анафилактического шока, в ближайшие минуты развивалась ареактивность мышц кишечника к АГ. Однако у части животных уже через сутки наступала ресенсибилизация гладких мышц, по-видимому, за счет продолжавшегося синтеза аллергических АТ.

Важнейшей специфической особенностью анафилактической реакции гладкомышечных препаратов на различные АГ, в отличие от реакции на естественные химические стимуляторы сокращения, является относительная продолжительность фаз мышечного сокращения (И. С. Гущин, 1973).

Как видно из табл. 32, продолжительность латентного периода и периода нарастания сокращения в ответ на действие растворимого (озвученного) микробного АГ

Таблица 32

Продолжительность периодов мышечного сокращения при немедленном типе бруцеллезной аллергии

Сократительный агент	Число опытов	Продолжительность, с ( $M \pm m$ )	
		латентный период	нарастание сокращения
Растворимый антиген	70	$15,67 \pm 0,89$	$12,30 \pm 1,80$
Гистамин	52	$6,02 \pm 0,24$	$8,75 \pm 0,44$
Ацетилхолин	32	$5,09 \pm 0,18$	$5,28 \pm 0,51$

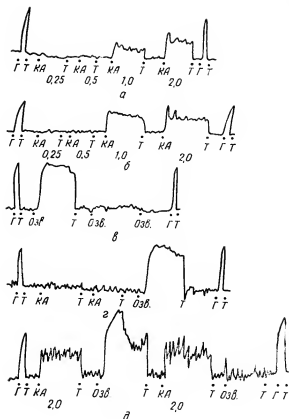


Рис. 22. Реакция изолированной тонкой кишки на корпускулярный (КА) и растворимый (Озв.) антигены при бруцеллезной ПЧНТ. а — отрезок кишки несенсибилизированной к бруцеллезному антигену морской свинки; б—д — сенсибилизированных к бруцеллезному агенту морских свинок.

при немедленной аллергии достоверно превышала соответствующие показатели реакции мышц на гистамин и ацетилхолин. Миограмма анафилактической реакции под влиянием растворимого бруцеллезного АГ чаще всего слагалась из двух фаз: первоначальной «фазы пика», переходящей затем в «фазу плато» (рис. 22, в—д).

Механизм патохимической стадии анафилактической реакции на микробный АГ (Г. С. Суходоева и др., 1973) изучали с помощью метода фармакологического анали-



за (М. Л. Гершанович, 1954). Использованы химические антагонисты гистамина и ацетилхолина — димедрол и атропин. Для определения МРВ-А оба препарата использовали одновременно (табл. 33).

Таблица 33

Влияние химических препаратов на анафилактическое сокращение сегментов кишечника морских свинок (190 сегментов от 40 животных) при бруцеллезной ПЧНТ

Препараты	Концентрация, мкг/мл	Сокращение на специфический антиген, %		
		отсутствует	обычное	удлинен латентный период
Димедрол	0,5—5,0	17,5	52,5	30,0
Атропин	0,1—1,0	22,8	68,6	8,6
Димедрол+ атропин	0,5—5,0+ 0,1—1,0	54,5	0	45,5

Как видно из таблицы, наблюдались три типа ответных реакций на специфический АГ после обработки кишки антагонистами медиаторов. Полного подавления реакции на АГ не давал ни один из препаратов и только их комбинация тормозила сокращение примерно в половине случаев. Типичная анафилактическая реакция имела место в большинстве случаев после обработки любым из препаратов, но отсутствовала при их комбинации. Временные характеристики этой реакции были следующими: продолжительность латентного периода —  $15,67 \pm 0,89$ , периода достижения максимального сокращения —  $12,30 \pm 1,80$  с. Наконец, в части опытов выявлялась видоизмененная реакция специфического сокращения с большим скрытым периодом, медленным нарастанием и длительным сокращением. Латентный период, например, при действии димедрола составил  $26,09 \pm 1,19$ , атропина — 40—80 и их смеси  $63,33 \pm 8,47$  с.

Таким образом, в 45% всех наблюдений фармакологический анализ позволил установить участие всех трех медиаторов анафилаксии (гистамин, ацетилхолин, МРВ-А), в 13,6% — двух (чаще гистамин или ацетилхолин в сочетании с МРВ-А), в 41% — одного.

Активность химических фракций микробного АГ в реакции Шульца — Дейла исследовали по отношению к белковой, полисахаридной и РНК-фракциям, получен-

Величина анафилактического сокращения сегментов изолированного кишечника сенсibilизированных морских свинок при воздействии различными микробными препаратами в процентах к величине сокращения на гистамин в стандартной концентрации (0,1 мкг/мл)

А. Цельный озвученный антиген, 0,3 мг/мл				Б. Белковая фракция, 0,3 мг/мл			В. Полисахаридная фракция, 0,3 мг/мл		
первично	после белка	после полисахарида	после РНК	первично	после полного антигена	после полисахарида	первично	после полного антигена	после белка
107,3 ± 10,85	89,9 ± 18,32	91,2 ± 20,9	119,9 ± 10,11	46,0 ± 6,13	0*	36,0 ± 3,74	0	0	0

\* Реакция отрицательная.

ным химическими методами из озвученного экстракта бруцелл (Г. С. Суходоева, Н. Г. Шин, 1973). Каждую фракцию испытывали в сравнении с цельным растворимым (озвученным) АГ на отдельных сегментах одной и той же кишки. Из данных, представленных в табл. 34, следует, что способностью вызывать анафилактическое сокращение обладали только цельный озвученный АГ и его белковая фракция, причем сила сокращения на белок была достоверно слабее, чем на цельный АГ ( $p < 0,001$ ). Фракция полисахарида и РНК сокращения не вызывали.

В опытах по перекрестной десенсибилизации установлено, что полноценными десенсибилизирующими свойствами обладал только цельный озвученный АГ, вызывавший ареактивность к повторному действию того же АГ и к белковой фракции. Белковая фракция оказалась менее активным десенсибилизирующим препаратом. Ее эффект распространялся только на гомологичную фракцию и частично, в довольно слабой степени, — на цельный АГ. Химически очищенные полисахарид и РНК десен-

сублимирующими свойствами не обладали ни по отношению к цельному АГ, ни к его белковой фракции.

На основании результатов, полученных в опытах по перекрестному действию препаратов, можно высказать следующие принципиальные положения:

1. Вряд ли оправданы поиски максимально изолированных высокоочищенных белковых фракций микробной клетки для проведения специфической гипосенсибилизации при инфекционно-аллергических заболеваниях, при которых организм может быть сенсибилизирован к целому комплексу антигенов живых бактерий, продуктам их жизнедеятельности и разрушения. Вероятно, такой иммуноген должен представлять собой полный комплекс активных антигенов.

2. По-видимому, нецелесообразно использование для специфической гипосенсибилизации очищенных фракций РНК и полисахарида микробной клетки (имеется в виду полисахаридная фракция, выделенная из внутриклеточного безоболочечного экстракта микробной клетки).

Корпускулярный АГ в виде взвеси убитых нагреванием бруцелл в концентрации  $5 \cdot 10^{10}$  микробных тел в 1 мл вносили в стаканчик аппарата Шульца—Дейла в различных дозах — от 0,1 до 2 мл (А. Т. Кравченко, Н. В. Галаиова, 1948). Проведенные исследования показали, что корпускулярный АГ, от малых до очень больших концентраций (в 4—80 раз превышавших рабочую концентрацию растворимого АГ), не воспроизводил анафилактической реакции сенсибилизированного кишечника. В очень больших дозах (1,0—2,0 мл) он вызывал сокращение отрезков кишечника, полученных как от сенсибилизированных, так и от несенсибилизированных животных (см. рис. 22, а, б).

Корпускулярный АГ не только не вызывал анафилактического сокращения, но и не десенсибилизировал мышцы к последующему контакту с растворимым АГ (см. рис. 22, в, г, д). В специальном опыте исследовали парные сегменты кишечника 23 сенсибилизированных морских свинок к разрешающему действию растворимого (озвученного) АГ. Один из них предварительно обрабатывали корпускулярным АГ. Оказалось, что анафилактическая контрактура четко воспроизводилась на растворимый АГ. Величина ее (в среднем  $67 \pm 8,6\%$ ) достоверно не отличалась от интенсивности сокращения необработанных сегментов ( $80 \pm 7,6\%$ ).

Вопрос о причинах различного эффекта в реакции Шульца—Дейла одного и того же специфического АГ, но в различных физико-химических состояниях, может иметь практическое значение и нуждается в специальном изучении. По-видимому, данное явление связано с общим правилом: корпускулярные АГ или АГ, связанные с нерастворимыми белками, вызывают замедленные

реакции, в то время как высокомолекулярные растворимые АГ — немедленные (Raffel, 1954; Райка, 1966; Manski et al., 1969; Albuquerque et al., 1971).

Гладкая мускулатура изолированных легких кроликов, сенсибилизированных растворимым (озвученным) АГ бруцелл по немедленному типу, реагировала на введение в ток перфузии того же АГ спазмом сосудов и бронхов. Период наибольшего спазма мышц (10—13 мин) совпадал с выделением гистамина в значительных количествах (Г. С. Суходоева, Т. Н. Нурпеисов, Б. И. Богачкова, 1973).

### РЕАКЦИИ ПРИ МИКРОБНОЙ ПЧЗТ

В экспериментах на изолированном кишечнике использованы различные группы животных: инфицированные высоковирулентными бруцеллами, вакцинированные слабовирулентными штаммами или иммунизированные убитыми бруцеллами. У всех развивалась ПЧЗТ.

Растворимый (озвученный) АГ и его химические фракции как разрешающие антигены. В опытах на изолированном кишечнике 24 морских свинок (5 инфицированных и 19 — вакцинированных бруцеллами) установлено отсутствие сокращения гладких мышц под влиянием цельного озвученного АГ, белковой, полисахаридной и РНК-фракции.

Реакция гладких мышц изолированного кишечника на корпускулярный АГ различных групп сенсибилизированных по замедленному типу морских свинок представлена на рис. 23 в виде процента положительно реагировавших на введение антигена животных. При анализе рисунка за основу следует принимать реактивность интактных животных (рис. 23, а). Сократительные реакции регистрировались на малые дозы корпускулярного АГ в 16,9%, на самые высокие — до 52,6%. У инфицированных свинок (рис. 23, б) чувствительность к АГ резко повышалась и сокращение наблюдалось постоянно на все указанные дозы. При вакцинации (рис. 23, в) и ревакцинации (рис. 23, г) нарастала чувствительность к самым высоким концентрациям корпускулярного АГ ( $p < 0,02$ ). Иммунизация убитыми микробами (рис. 23, д) сопровождалась почти полной ареактивностью. Образцы миограмм в каждой из описанных выше групп приведены на рис. 24.

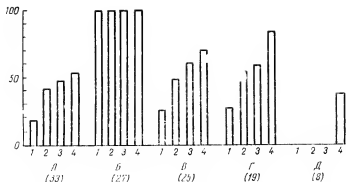


Рис. 23. Реакция изолированного кишечника на корпускулярный антиген у контрольных морских свинок (А), инфицированных бруцеллами (Б), вакцинированных однократно (В) или двукратно (Г) и не иммунизированных убитыми бруцеллами (Д). В скобках указано число наблюдений. Дозы антигена, мл: 1—0,25; 2—0,5; 3—1,0; 4—2,0. На оси ординат — процент положительных реакций.

Сокращения сегментов изолированного кишечника под влиянием корпускулярного АГ в целом имели однотипный характер независимо от величины разрешающей дозы и состояния реактивности животного. Сокращение развивалось сразу после добавления АГ, быстро достигало максимальной величины. Отмывка органа от АГ сопровождалась расслаблением мышцы. В записи сокращения не наблюдалось двухфазности с разделением на «фазу пик» и «фазу плато» (см. рис. 24).

Продолжительность латентного периода и периода нарастания сокращения до максимальной величины составляли соответственно  $7,20 \pm 0,80$  и  $8,80 \pm 1,37$  с, т. е. были значительно короче, чем при анафилактической реакции (см. табл. 32) и приближались к показателям реакции на гистамин.

Десенсибилизация или гипосенсибилизация мышц после сокращения на корпускулярный АГ отсутствовала, причем не только к повторному действию той же дозы, но и увеличенных в 2—20 раз или уменьшенных (см. рис. 24, е, ж, з). Увеличение дозы сопровождалось увеличением сокращения, но строгой пропорциональности не наблюдалось.

Был проведен прямой корреляционный анализ между интенсивностью сокращения изолированного кишечника

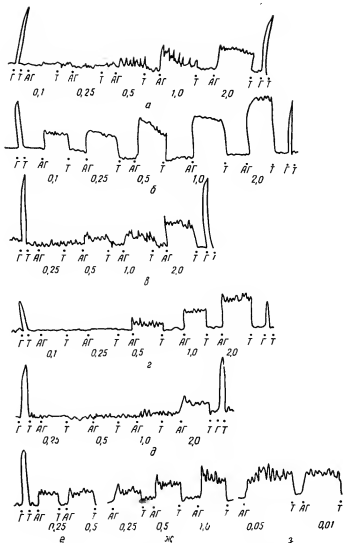


Рис. 24. Реакция гладкой мускулатуры изолированного кишечника на корпускулярный бруцеллезный антиген у морских свинок.

а — у здоровой, б — у инфицированной бруцеллами; в — у вакцинированной бруцеллами однократно; г — у вакцинированной бруцеллами двукратно; д — у иммунизированной убитыми бруцеллами; е — з — реакции на повторное воздействие одинаковой, повышенной или уменьшенной доз антигена. АГ — антиген. Остальные обозначения те же, что и на рис. 15.

(сумма величин реакций на 0,25—2 мл АГ), с одной стороны, и размерами кожной пробы Бюрне или максимальным повышением температуры животного в период общей замедленной аллергической реакции — с другой стороны. Связи признаков не обнаружено ( $r=0,1-0,26$ ,  $p>0,05$ ). Не выявлено также связи интенсивности мышечных реакций с титрами противобруцеллезных агглютининов и преципитинов.

Полученные результаты подтвердили и несколько дополнили основные положения наблюдений А. Т. Кравченко и Н. В. Галановой (1948) о степени чувствительности мышц в зависимости от характера сенсibilизации бруцеллами. Кроме того, выявлено некоторое повышение реактивности в результате вакцинации и особенно — ревакцинации живой слабовирулентной культурой бруцелл, используемой на практике для профилактических прививок людей и животных против бруцеллеза.

Выявленная реакция сокращения изолированного кишечника морских свинок при замедленной аллергии отличалась от типичной анафилактической реакции по своим качественным и временным характеристикам. Значительное укорочение фаз мышечного сокращения, по сравнению с анафилактической реакцией мышц, может свидетельствовать о различных механизмах, лежащих в основе этих двух реакций. Возможно, корпускулярный АГ или его компоненты оказывают непосредственное возбуждающее действие на воспринимающие рецепторы мышечной ткани. Получены довольно близкие временные характеристики реакций под влиянием корпускулярного АГ и ацетилхолина и, особенно, гистамина.

Отсутствие корреляции с показателями ПЧЗТ, несоответствие описанного сокращения на корпускулярный АГ типичной анафилактической реакции мышц и отсутствие у данных животных каких-либо признаков анафилактической сенсibilизации (см. главу I) не позволяют отнести описанные реакции к какому-либо известному типу аллергии. Поскольку корпускулярный АГ регулярно вызывал сокращение гладкомышечного органа только у инфицированных животных, можно предположить связь данного явления скорее с инфекцией, чем с сенсibilизацией.

Реакцию гладкой мускулатуры изолированных легких кроликов, сенсibilизированных живой культурой бру-

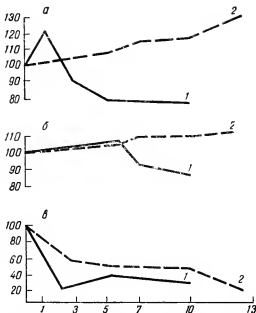


Рис. 25. Действие растворимого (1) и корпускулярного (2) бруцеллезных антигенов на изолированные легкие кроликов при бруцеллезной аллергии замедленного типа.

*а* — пропускная способность сосудов; *б* — амплитуда дыхательных движений; *в* — содержание гистамина в оттекающей жидкости. На оси абсцисс — время после действия антигенов, мин; на оси ординат — показатели к исходному уровню, %.

целл, изучали путем введения в ток перфузии корпускулярного (9 животных), или растворимого (озвученного) АГ (4 животных). На воздействие озвученного АГ легкие реагировали (рис. 25) статистически достоверным сужением сосудов и уменьшением амплитуды дыхательных движений. Одновременно с этим, на 5—7-й минуте, происходило некоторое повышение содержания гистамина в перфузате. Корпускулярный АГ спастических реакций со стороны сенсibilизированных легких не вызывал; наблюдалось некоторое расслабление мышц.

Чувствительность дыхательных путей к гистамину в зависимости от типа аллергического состояния изучалась в закрытой камере, где с помощью ингалятора распылялся аэрозоль гистамина (5 мл 0,01% раствора). Одновременно в камере находилось три свинки: сенси-



билизированные по типу замедленной и немедленной гиперчувствительности микробными АГ и интактная. У каждого животного регистрировали время начала реакции и время максимального развития симптомов гистаминового шока. После этого опыт прекращали, и животные, как правило, возвращались в нормальное состояние. Наиболее быстро гистаминовый шок развивался и достигал кульминации (табл. 35) у морских свинок

Таблица 35

Чувствительность к гистамину гладкой мускулатуры легких при различных типах бруцеллезной аллергии

Группа животных	Число животных	Время появления шока, $M \pm m$	Время максимального развития шока, $M \pm m$
Аллергия немедленного типа	11	1 мин 38 с $\pm 11$ с	2 мин 35 с $\pm 18$ с
Аллергия замедленного типа	11	2 » 31 » $\pm 28$ »	3 » 30 с $\pm 39$ »
Несенсибилизированные	11	2 » 15 » $\pm 29$ »	3 » 07 с $\pm 28$ »

нок с анафилактической сенсibilизацией. Однако между группами не выявлено достоверных различий в чувствительности легких к гистамину.

Таким образом, исследования на изолированных органах — легких кроликов и тонкой кишке морских свинок — показали различия в реакциях гладкомышечной ткани, зависящие как от типа аллергического состояния, так и от характера разрешающих антигенов.

Подытоживая результаты сравнительного изучения специфической реактивности гладкомышечной ткани в организме, сенсibilизированном микробными АГ, нужно указать на резкие различия в реакциях, прежде всего в зависимости от типа аллергического состояния.

1) При ПЧНТ наблюдалось типичное по качественным и временным характеристикам анафилактическое сокращение в ответ на воздействие растворимого (озвученного) АГ. Из практически важных итогов изучения анафилактической реакции с микробными АГ при ПЧНТ подчеркнем следующие. Первое — возможность раннего возникновения и длительного сохранения состояния сенсibilизации гладких мышц к микробному АГ; второе — возможность быстрой (через сутки) ре-

десенсибилизации гладкомышечной ткани после десенсибилизации целостного организма; третье — полиэргический механизм патохимической стадии реакции (А. Д. Адо, 1970); четвертое — анафилактическая реакция воспроизводилась цельным озвученным АГ или его белковой фракцией, а полисахаридная и РНК-фракции, а также корпускулярный АГ не вызывали сокращения; пятое — десенсибилизация изолированного гладкомышечного органа вызывалась воздействием цельного озвученного АГ и, в меньшей степени, его белковой фракции, в то время как очищенные фракции полисахарида и РНК, а также гомологичный корпускулярный АГ *in vitro* не оказывали влияния на уровень сенсibilизации мышц.

2) ПЧЗТ, вызванная сенсibilизацией живыми или убитыми микроорганизмами, не сопровождалась явлениями анафилактической сенсibilизации гладкомышечных тканей. Ни один из пяти испытанных гомологичных АГ не вызывал специфического сокращения анафилактического характера. Подчеркнем особую очевидность различий в реакциях при ПЧНТ и ПЧЗТ в ответ на воздействие растворимого АГ и его белковой фракции.

Отрицательный результат реакции Шульца — Дейла при ПЧЗТ свидетельствует об отсутствии в изолированных тканях фиксированных ГЦАТ. В сыворотках крови этих животных отсутствовали также и циркулирующие ГЦАТ, способные пассивно сенсibilизировать гомологичные изолированные гладкомышечные органы и кожу интактных животных (см. главу 1).

Наши эксперименты на изолированном кишечнике зараженных бруцеллами животных с использованием в качестве разрешающего АГ корпускулярной взвеси микробов, аналогичной «эндотоксину» А. Т. Кравченко и Г. В. Галановой (1948), подтвердили наблюдения этих авторов и дополнили их новыми качественными и временными характеристиками реактивности мышц. Подтверждена связь феномена «инфекционной аллергии клеток» с инфицированием животных высоковирулентными возбудителями бруцеллеза. Экстраполируя результаты экспериментов на клинику, можно допустить, что аналогичное состояние чувствительности должно было бы быть у больных бруцеллезом людей. Тогда внутривенное введение бруцеллезной вакцины могло бы сопровождаться спастической реакцией бронхов. Однако

спирографические исследования Б. С. Айткужиной в клинике бруцеллеза показали, что при внутривенном введении бруцеллезным больным корпускулярной вакцины с лечебной целью спазм бронхов и нарушения их проходимости не наблюдалось как в ранние, так и в поздние сроки даже при резковыраженной общей замедленной аллергической реакции. Таким образом, анализ клинических данных и результаты экспериментов указывают на то, что, по-видимому, со стороны гладкой мускулатуры легких реакций типа «инфекционной аллергии клеток» не наблюдается и этим явлением нельзя объяснить нарушение проходимости бронхов при инфекционно-аллергической бронхиальной астме.

Существенно отметить, что в опытах на изолированных легких кроликов с ПЧЗТ при введении растворимого (озвученного) АГ, но не корпускулярного, наблюдалась быстрая спастическая реакция сосудов и бронхов. Подчеркнем сходство этой реакции с описанными в главе I так называемыми специфическими анафилактическими реакциями у морских свинок. Иммунологический механизм этих реакций наиболее вероятно связан с агрессивным действием комплекса из нереагиновых АТ+растворимый АГ.

## ГЛАВА 4

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО ТИПОВ К МИКРОБНЫМ АНТИГЕНАМ

Вопрос о взаимоотношениях аллергических процессов замедленного и немедленного типа до сих пор окончательно не решен. Пользуются признанием первоначально высказанные взгляды о тесной связи всех видов аллергии между собой, об общности их иммунологических механизмов, о ПЧЗТ как первой фазе и ПЧНТ как второй фазе одного и того же процесса образования антител. Существует и другой взгляд, рассматривающий аллергию замедленного и немедленного типов как родственные процессы, но развивающиеся самостоятельно.

При инфекционных заболеваниях с выраженной склонностью к переходу в хроническое течение (туберкулез, бруцеллез, сифилис, мелниоз и др.) обычно наблюдается моновалентная аллергия с преобладанием реакций замедленной гиперчувствительности. Однако накоплена обширная литература, свидетельствующая о возможности воспроизведения и немедленных аллергических реакций при указанных заболеваниях. У больных инфекционно-аллергическими заболеваниями стрептококковой и, особенно, стафилококковой, этиологии в значительном проценте выявляются смешанные немедленные и замедленные или только немедленные кожные реакции. Немедленная аллергия является ведущей в грибковой и гельминтозной сенсibilизации. Данный нами ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968) обзор этих работ в последние годы пополнился новыми, крупными исследованиями и обзорными работами (А. Д. Адо, 1970; А. Е. Вершигора, 1971; В. С. Мошквич, 1973; Н. Д. Беклемишев и др., 1974; В. М. Лещенко и др., 1974; В. Г. Брысин, 1974; Matsumura et al., 1968; Malota et al., 1969; Hénoque, 1972, и др.).

В клинике обычно приходится встречаться с неопределенной стадией процесса сенсibilизации. Почти не-

возможно проследить начало сенсibilизации, процесс ее становления, наивысший период развития, угасание и т. д. Однако, по данным Pearson, Taylor (1976), клинические наблюдения показывают угнетающее влияние ПЧНТ на ПЧЗТ к родственным и даже неродственным АГ.

Экспериментальные исследования показывают, что сенсibilизация почти всегда начинается с одного какого-либо типа. В дальнейшем через более или менее продолжительное время могут появиться реакции иного типа аллергии, но их появление не обязательно. Оба (или несколько) типов аллергических реакций могут с различной интенсивностью выявляться длительное время, постепенно ослабевая. Подтверждением сказанного являются материалы главы I. Так, сенсibilизация или инфицирование животных различными микроорганизмами всегда приводили к формированию ПЧЗТ. При сенсibilизации живыми стрептококками, бруцеллами, вирусами, БЦЖ, коклюшными микробами, убитыми стафилококками и т. д. через один месяц пробы на ПЧЗТ оказывались положительными. Реакции ПЧНТ в этот период отсутствовали. ПЧНТ появлялась поздно — с 3—4 мес или не наблюдалась на протяжении 5—6 мес (см. табл. 2).

В то же время, если формируется первоначально ПЧНТ или чувствительность типа феномена Артюса, то реакций замедленного типа не наблюдается, или они появляются позднее. Такая закономерность подтверждена нами на модели ПЧНТ и ПЧ типа феномена Артюса по отношению к растворимым (полученным с помощью ультразвука) микробным АГ. В сенсibilизации типа феномена Артюса выявлено участие немедленной (реагиновой) аллергии.

Весьма существенно уточнить, что нами в экспериментах выявлено два механизма, приводящие к одному, клинически неразличимому, эффекту немедленных аллергических реакций — ранних кожных проб, острого анафилактического шока со всеми присущими ему клиническими, гематологическими, патофизиологическими проявлениями. Оба механизма воспроизводились при воздействии на сенсibilизированный организм растворимыми (озвученными) АГ микробной клетки и были строго специфичны. Один из этих механизмов — истинный реагиновый, обусловленный участием ГЦАТ, нахо-

дящихся в фиксированном на клетках и в свободноциркулирующем состоянии. По всем биологическим характеристикам эти АТ у животных соответствуют IgE-АТ. Отличительной особенностью этого типа ПЧНТ являются положительные реакции Шульца — Дейла, РПКА и пассивного переноса аллергии с помощью сыворотки на изолированные гладкомышечные органы или в целый организм интактного животного. Этот механизм немедленных аллергических реакций имеет место у животных с ПЧНТ, вызванной растворимым (озвученным) АГ из бруцелл (а также АГ из БЦЖ, стафилококков, стрептококков и др.).

Второй механизм не связан с реакинами (ГЦАТ). У животных, отвечающих шоком на внутривенное введение растворимого аллергена (это животные с выраженной ПЧЗТ к микробам), отсутствуют циркулирующие и фиксированные на тканях ГЦАТ, о чем свидетельствуют отрицательные результаты реакций Шульца — Дейла, РПКА по Овери и пассивной сенсibilизации сывороткой изолированных гладкомышечных органов нормальных животных. Мы условно назвали эту категорию немедленных аллергических реакций специфическими анафилактикоидными реакциями, подчеркивая их строго специфический характер по отношению к антигену и отличие от анафилактических реакций реакинового типа (см. главу 1).

По-видимому, механизм этих реакций связан с агрессивным действием комплексов АТ-растворимый микробный АГ. Раскрытие закономерностей и значения этих реакций в клинике может иметь практическое значение и требует дальнейшего изучения.

Возможны ли аналогичные реакции в клинике у больных аллергическими заболеваниями? Трудно дать окончательный ответ из-за отсутствия сообщений, но такие реакции представляются возможными. Известны случаи пищевой и лекарственной аллергии без реакинов, протекающей по немедленному типу (Rajka, Korossy, 1974). Следовало бы изучить вопрос об участии комплексов АГ-АТ в немедленных кожных аллергических реакциях с бактериальными аллергенами, когда они сочетаются с замедленной провокационной (например, ингаляционной) пробой. Наиболее достоверным критерием истинной, т.е. обусловленной IgE-АТ, ПЧНТ у больных инфекционной аллергией следует считать поло-

жительные результаты определения специфических аллергических антител с помощью реакции Прауснитца — Кюстнера, пассивного переноса аллергии с помощью сыворотки на гладкомышечные органы человека (или обезьяны), RAST и другие тесты на реагены. Так, доказана ПЧНТ к бактериальным АГ у больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, ревматизмом и др. (А. Д. Адо, 1976; Д. К. Нигматшаева, М. К. Каримов, 1976, и др.).

### **ВОЗМОЖНОСТЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ЗАМЕДЛЕННОГО И НЕМЕДЛЕННОГО ТИПОВ К ОДНОМУ МИКРОБУ**

В эксперименте на 154 морских свинках (в том числе 110 — подопытных и 44 — контрольных) мы исследовали взаимоотношения и взаимовлияние ПЧЗТ и ПЧНТ (реагинного типа) к АГ бруцелл. ПЧЗТ воспроизводилась введением живых *Bg. abortus* штамма 19-ВА, ПЧНТ — с помощью растворимого АГ бруцелл. Схемы сенсibilизации и характеристика обоих аллергических состояний подробно приведены в главе I. В качестве критериев ПЧЗТ использовались замедленная кожная реакция (проба Бюрне), общая замедленная аллергическая реакция, выражавшаяся в повышении температуры животного после внутривенного введения бруцеллезной вакцины, пассивный перенос ПЧЗТ клетками лимфоидных органов. Критериями ПЧНТ служили определение индекса анафилактического шока (АШ), титра ГЦКСАТ в РПКА по Овери и реакция Шульца—Дейла. Дополнительно с помощью бактериологических исследований изучили процесс диссеминации бруцелл в организме животных с определением индекса высеваемости бруцелл (Е. И. Кайтмазова и др., 1967). Все методики подробно описаны в главе I.

Для изучения развития ПЧЗТ и ПЧНТ к микробу при их синхронном развитии в одном организме 30 морским свинкам одновременно симметрично под кожу паховых областей вводили взвесь бруцелл и растворимый бруцеллезный АГ. Через 45 дней у всех животных обнаруживались аллергические реакции как замедленного (рис. 26), так и немедленного (рис. 27) типов. Замедленные аллергические реакции, тестированные по кожным пробам и общей замедленной реакции, были незначительно снижены по сравнению с контролем. Более существенно угнетались немедленные аллергические реакции, за исключением степени анафилактического шока. Так, ГЦКСАТ выявлены у 3 из 10 животных (в контроле у 15 из 16). Различия при обработке по методу альтернативного варьирования достоверны ( $p < 0,001$ ). Анафилактическое сокращение изолированных сегментов кишечника, выраженное в процентах к величине сокращения на стандартную дозу гистамина, в опыте существенно слабее, чем в контроле.

Подводя итоги, можно констатировать, что при одновременном антигенном стимулировании родственными АГ, приводящими к формированию ПЧЗТ и ПЧНТ, от-

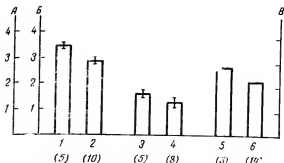


Рис. 26. Аллергические реакции замедленного типа и высеваемость бруцелл при одновременной сенсибилизации бруцеллами и растворимым (озвученным) антигеном.

1, 3, 5 — данные контрольных групп; 2, 4, 6 — данные опытных групп. 1, 2 — проба Бюрне; 3, 4 — повышение температуры тела при введении антигена; 5, 6 — высеваемость бруцелл. В скобках указано число животных. На оси ординат: А — величина пробы Бюрне, см²; В — повышение температуры тела, °C; В — индекс высеваемости бруцелл.

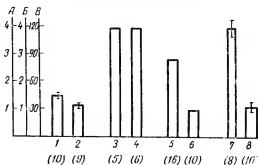


Рис. 27. Аллергические реакции немедленного типа при одновременной сенсибилизации бруцеллами и растворимым (озвученным) бруцеллезным антигеном.

1, 3, 5, 7 — данные контрольных групп; 2, 4, 6, 8 — данные опытных групп; 1, 2 — кожная реакция; 3, 4 — индекс АШ; 5, 6 — кожно-сенсибилизирующие антитела; 7, 8 — сокращение отрезков тонкого кишечника на антиген. В скобках указано число животных. На оси ординат: А — диаметр реакции активной кожной анафилаксии, мм; Б — индекс АШ; В — число животных, у которых определены кожно-сенсибилизирующие антитела (%) и величина сокращения отрезков кишечника на антиген в процентах к сокращению на гистамин (0,1 мкг/мл).

мечается угнетение анафилактической сенсибилизации и почти не затрагивается замедленная клеточная чувствительность.

Весьма интересно отметить, что распространение микроорганизмов по внутренним органам в этих условиях



существенно не изменилось (см. рис. 26). Инфекция носила, как и в контроле, генерализованный характер; бруцеллы высевались из лимфатических узлов, печени, селезенки, легких.

По-видимому, сравнительно незначительное угнетение аллергических реакций замедленного типа по сравнению с немедленным обусловлено тем, что индукторы ПЧЗТ (в данном случае жизнеспособные микробы) беспрепятственно диссеминировали по всему организму, вызывая вакцинный процесс, напоминающий обычную бруцеллезную инфекцию, только в значительно ослабленной, доброкачественной форме (П. А. Вершилова, 1972).

Итак, родственные АГ одной специфичности, но в различном физико-химическом состоянии, при одновременном введении в организм животного приводят к состоянию как ПЧЗТ, так и ПЧНТ.

Полученные результаты позволяют высказать предположение о том, что при одновременном воздействии на организм родственных АГ, различающихся по физико-химическим свойствам, они действуют на иммунокомпетентные органы достаточно автономно и, в соответствии с законом конкуренции АГ, более «сильный» АГ (живые микробы) снижает ответную реакцию на более «слабый» АГ, т.е. на растворимый микробный АГ (Liacopoulos; Ben-Efraim, 1975).

### **НАСЛОЕНИЕ ОДНОГО ТИПА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА ДРУГОЙ**

Для воспроизведения микробной аллергии немедленного типа на фоне ПЧЗТ к одному и тому же антигену 30 морских свинок сенсibilизировали культурой бруцелл. Через 30 дней, убедившись в формировании выраженной ПЧЗТ, животным вводили растворимый бруцеллезный АГ. Спустя 15 дней после этого проводили исследование ПЧЗТ и ПЧНТ.

Оказалось, что у морских свинок, которых месяц назад инфицировали бруцеллами, не удалось воспроизвести анафилактическую сенсibilизацию (рис. 28). Не воспроизводились ни общая анафилактическая реакция, ни реакция Шульцта — Дейла, отсутствовали в крови ГЦКСАТ.

Одновременно существенно угнетались и замедленные аллергические реакции после введения растворимого АГ

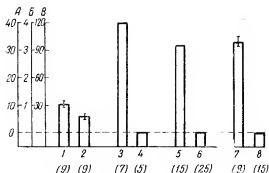


Рис. 28. Аллергические реакции немедленного типа у бруцеллезных морских свинок после дополнительного введения растворимого (озвученного) бруцеллезного антигена. Обозначения те же, что и на рис. 27.

(рис. 29). Интересно отметить, что у подопытных животных оказался резко сниженным (в 20 раз) индекс высеваемости бруцелл. Локализация их была ограничена преимущественно регионарными лимфатическими узлами. Не исключено, что снижение напряженности реакций замедленного типа объяснялось недостаточным антигенным раздражением вследствие ускоренного очищения организма от жизнеспособных микробов.

Таким образом, полученные результаты показали, что организм, находящийся в состоянии выраженной аллер-

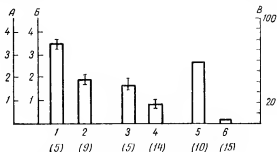


Рис. 29. Аллергические реакции замедленного типа и высеваемость бруцелл у бруцеллезных морских свинок после дополнительного введения растворимого (озвученного) антигена. Обозначения те же, что и на рис. 26.

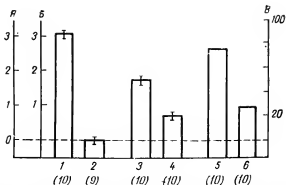


Рис. 30. Аллергические реакции замедленного типа и высеваемость бруцелл при бруцеллезной немедленной аллергии после дополнительного введения бруцелл. Обозначения те же, что и на рис. 26.

гической перестройки замедленного типа к микробу, не способен к формированию анафилактической сенсибилизации к тому же АГ.

В другой серии опытов исследовали вопрос о воспроизведении микробной ПЧЗТ на фоне гомологичной ПЧНТ. 30 морских свинок сенсибилизировали растворимым бруцеллезным АГ и через 15 дней на фоне выраженных показателей ПЧНТ ввели взвесь живых бруцелл. Спустя 30 дней после этого проводили основные исследования.

Оказалось, что у морских свинок с ПЧНТ к растворимому АГ бруцелл не удалось вызвать ПЧЗТ к бруцеллам. Все аллергические реакции замедленного типа, как местные, так и общие, оставались отрицательными (рис. 30). Интересно, что процесс диссеминации бруцелл носил, как и в контроле, генерализованный характер. Однако индекс высеваемости был в 2,7 раза ниже, чем при обычном вакцинном бруцеллезном процессе в те же сроки (см. рис. 30). По-видимому, отсутствие ПЧЗТ было обусловлено недостаточной силой антигенной стимуляции из-за низкого содержания жизнеспособных микроорганизмов.

Анафилактические реакции (ранние кожные пробы, индекс АШ, содержание ГЦКСАТ) под влиянием дополнительного инфицирования бруцеллами несущественно

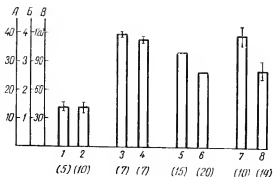


Рис. 31. Аллергические реакции немедленного типа при бруцеллезной аллергии немедленного типа после дополнительного введения бруцелл. Обозначения те же, что и на рис. 27.

снижались (рис. 31). Только реакция Шульца — Дейла, отражающая концентрацию фиксированных реагенов, снижалась значительно ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что при анафилактической сенсibilизации к растворимому микробному АГ организм становится не способным к развитию ПЧЗТ к тому же микробу.

Итак, результаты экспериментов показали, что оба типа ПЧ оказывали взаимотормозящее действие при попытке вызвать иной тип чувствительности: анафилактический — на фоне выраженной замедленной гомологичной аллергии, или замедленный — на фоне интенсивной немедленной гиперчувствительности.

При анализе результатов экспериментов возник вопрос о механизмах торможения. В известной степени могли пролить свет на этот вопрос опыты с использованием фоновой пассивной сенсibilизации замедленного или немедленного типа и дальнейшего активного воздействия антигенами. Общая схема экспериментов не изменялась, только первоначальную сенсibilизацию вызывали с помощью клеточного или сывороточного переноса гиперчувствительности.

В первой серии этих экспериментов использованы 3 морские свинки, которым внутрибрюшинно ввели суспензию клеток лимфатических узлов и селезенки, полученных от 10 бруцеллезных морских свинок с ПЧЗТ. Через 5 дней, убедившись в положительных результатах

кожно-аллергической пробы Бюрне, животных по обычной схеме сенсибилизировали растворимым (озвученным) бруцеллезным АГ. Спустя 19 дней, у реципиентов в 100% появлялись в крови ГЦКСАТ. Реакция Шульца — Дейла оказалась положительной у всех животных и величина специфического сокращения на АГ ( $116 \pm \pm 15,8\%$  к гистаминовому эквиваленту) не отличалась от контрольных свинок, сенсибилизированных только растворимым АГ ( $120 \pm 9,92\%$ ). Что касается ПЧЗТ у реципиентов, то проба Бюрне составляла  $2,81 \pm 0,72 \text{ см}^2$  (до сенсибилизации озвученным АГ —  $1,61 \pm 0,32 \text{ см}^2$ ,  $p > 0,1$ ).

Для изучения обратных отношений во второй серии опытов 10 здоровых морских свинок пассивно сенсибилизировали внутривенным введением 1,5—2 мл сыворотки животных, сенсибилизированных растворимым бруцеллезным АГ. Донорские сыворотки содержали высокие титры ГЦКСАТ к данному АГ, а также агглютининов (1:1600—3200). Спустя сутки после внутривенного введения сыворотки реципиентов заражали бруцеллами. Через 30—40 дней у них выявлялись положительные замедленные кожные пробы, удавался перенос аллергии с помощью клеток лимфатических узлов и селезенки (табл. 36).

Таблица 36

Аллергические реакции при введении взвеси бруцелл морским свинкам, пассивно сенсибилизированным к растворимому гомологичному антигену

Группы животных	Реакция замедленного типа		
	проба Бюрне, $\text{см}^2$	максимальное повышение температуры, $^{\circ}\text{C}$	пассивный перенос клетками
Опытная	$3,8 \pm 0,89$	$1,3 \pm 0,3$	Положительный
Контрольная	$3,12 \pm 0,35$ $p > 0,5$	$1,6 \pm 0,15$ $p > 0,2$	—* —

\* Не исследовано.

Итак, пассивно созданная гиперчувствительность определенного типа не тормозила выработки активной аллергии другого типа в том же организме. Взаимотормозящие отношения между ПЧ замедленного и немедленного типа к одному и тому же микробному АГ на-

блюдались только в условиях активной сенсibilизации животных. Из этих данных следует, что сама по себе аллергизация недостаточна для защиты организма от образования в нем какого-то другого типа ПЧ к одноименному АГ. По-видимому, необходима активизация собственной иммунокомпетентной системы организма. Действительно, основное принципиальное различие между активной и пассивной сенсibilизацией в упрощенной форме может быть сведено к различной степени активности иммунологического ответа макроорганизма. Известно, что при пассивной сенсibilизации сывороткой собственные иммунореактивные системы животного-реципиента не участвуют в формировании аллергического состояния, поэтому такая сенсibilизация непродолжительна: 10 дней — 2—4 нед (М. В. Земсков и др., 1972; Davis, Johnson, 1971).

В отношении пассивного переноса замедленной гиперчувствительности пока нет полной ясности в вопросе о степени участия реципиента. Ряд авторов полагают, что перенесенные клетки донора способны передавать иммуногенную информацию соответствующим клеточным элементам реципиента. Такое предположение основано на большой продолжительности пассивной сенсibilизации, длящейся иногда до двух лет после однократного переноса клеток, и возможности серийных пассажей аллергии от реципиента к реципиенту. Однако трудно предполагать такую же степень участия иммунокомпетентных клеток реципиента, как и у донора, в формировании замедленной гиперчувствительности. По всей вероятности, для реципиента перенесенная ему повышенная чувствительность остается в значительной степени привнесенным извне временным пассивным состоянием.

Из этого следует, что для развития феномена торможения аллергии иного типа необходим активный иммунологический ответ организма.

Указанные феномены торможения ПЧЗТ или ПЧНТ предшествующим за 2—4 нед введением специфического АГ весьма напоминают явления иммунологической толерантности, описанной не только у новорожденных, но и у взрослых животных. Большой обзор этих работ приводит Turk (1975). Результаты ближе напоминают явления иммунной девиации, то есть неспособности к образованию ПЧЗТ после предварительного, за 2 нед,

внутривенного или подкожного введения больших доз растворимых белковых АГ. С позиций иммунной девиации Turk трактует и известные опыты Boyden и других исследователей, наблюдавших, аналогично нам, резкое ослабление способности к формированию туберкулиновой чувствительности к вакцине БЦЖ у взрослых морских свинок, которым за 4—5 нед до этого ввели подкожно туберкулопротеин.

Явление иммунной девиации объясняют изменениями в клетках, ответственных за ПЧЗТ. Нельзя исключить, по-видимому, и значение иммунорегуляторной функции АТ. Одно из объяснений торможения заключается в предположении, что специфические АТ инактивируют повторно введенный АГ. По данным Lagrange с соавт. (1974), АТ-образование, вызванное большими дозами бараньих эритроцитов, блокировало ПЧЗТ к этому АГ. По последним данным (Wieczorek, 1970; Crowle et al., 1974; Maret, Garbu, 1975), введением антисыворотки можно предотвратить или резко ослабить формирование ПЧЗТ. Сделана попытка определить свойства АТ, блокирующих ПЧЗТ к очищенным белкам. Показано, что они принадлежат к гомогенной популяции с молекулярной массой 170 000, обладают электрофоретической подвижностью  $\gamma_1$ -глобулина и могут быть охарактеризованы как 7S $\gamma_1$ .

Блокирующие АТ термостабильны, их содержание не коррелирует с количеством агглютининов и преципитинов (Crowle et al., 1974).

Отметим, что в нашем эксперименте с пассивной начальной сенсibilизацией мы вводили морским свинкам сыворотки с высоким содержанием не только ГЦКСАТ, но и агглютинирующих (титры у доноров — 1:1600—3200, у реципиентов — 1:200), что не помешало нормальному развитию ПЧЗТ к бруцеллам.

Вероятно, взаимное торможение повышенной чувствительности замедленного и немедленного типа к родственному антигену обусловлено не столько инактивацией антигенов специфическими антителами, сколько состоянием иммунокомпетентных клеток организма.

На основании полученных нами результатов и данных литературы можно было бы предполагать, что любое антигенное воздействие стимулирует одновременно весь клон, состоящий из ограниченного числа иммунокомпетентных клеток (Бернет, 1971).

В свете этих представлений первоначальное формирование у интактного индивидуума аллергической реактивности при воздействии микробных антигенов, вероятно, может происходить следующими путями.

1. Если в организм поступают микробы, способные, с одной стороны, к приживлению или существованию в тканях на протяжении какого-то времени и, с другой стороны, к быстрому разрушению (фагоцитоз, лизис) или к быстрому, интенсивному выделению растворимых продуктов (токсины, ферменты, продукты метаболизма), то не исключено одновременное формирование чувствительности как замедленного, так и немедленного типов. К этой категории могут быть отнесены токсинообразующие микробы или относительно быстро разрушающиеся в организме, например, стафило- и стрептококки и др.

2. При внедрении в организм микробов, способных к длительному приживлению, внутриклеточному паразитированию, при малых масштабах разрушения, отсутствии выработки экзотоксинов и т. д., возможно формирование преимущественно чувствительности замедленного типа. К этой категории могут быть отнесены нетоксинообразующие высокоинвазионные микроорганизмы: микобактерии туберкулеза, бруцеллы, различные вирусы, риккетсии и др.

3. В случае влияния на организм в первую очередь растворимых производных микробной клетки при «затушеванном» действии самих микробных тел возможно формирование повышенной чувствительности преимущественно немедленного типа.

Третий путь — исключительная редкость. В эксперименте и практике профилактической вакцинации примером таких процессов могут быть реакции на введение микробных токсинов и анатоксинов. В области инфекционной патологии, где обычно идет взаимодействие «макроорганизм — живой микроб», наиболее общим, по-видимому, является второй путь и, в ряде случаев, — первый.

#### **ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПО ЗАМЕДЛЕННОМУ И НЕМЕДЛЕННОМУ ТИПУ**

Имеется целый комплекс причин и условий, оказывающих влияние на характер сенсibilизации к микробным антигенам. Некоторые из них рассмотрены ниже.



1. Физическое состояние АГ. Все микроорганизмы в корпускулярном состоянии вызывают, в основном, ПЧЗТ. Вероятно, для формирования ПЧЗТ наиболее подходят паразиты величиной до 10 мкм — вирусы, бактерии, грибы, такие простейшие, как лейшмании, токсоплазмы, трипаномы и т.д. Такие сравнительно крупные и ригидные фрагменты микроорганизмов, как клеточные мембраны, также вызывают ПЧЗТ. Вероятнее всего, это связано с особым механизмом их инактивации в организме, опосредованном фагоцитозом, участием макрофагов. Известно, что данный механизм приводит к ПЧЗТ, а все перечисленные АГ относятся к тимусзависимым. Видимо, начальная стадия развития ПЧЗТ — это фагоцитоз. Вероятно, 10 мкм соответствуют наибольшему размеру частиц, которые могут быть фагоцитированы нейтрофилами и мононуклеарами. Сравнительно крупные простейшие организмы, например, дизентерийная амеба, гельминты, величина которых может быть от сотен микрометров (личинки трихинелл, микрофилярии — 150—250 мкм) до нескольких метров (ришта, широкий лентец), вызывают сенсibilизацию немедленного типа.

При использовании водорастворимых микробных белков (химически фракционированные бактериопротеиды, нативные цитоплазматические субстанции, рибосомальные белки, токсины) можно легко воспроизвести аллергию немедленного типа, и при гипериммунизации — ПЧ типа феномена Артюса. Эти же АГ в малых дозах с ПАФ или в комплексе АГ-АТ с некоторым избытком АТ могут индуцировать замедленную транзиторную повышенную чувствительность.

2. Способность к длительному переживанию в клетках макроорганизма с размножением возбудителя приводит к ПЧЗТ. Известно, что все хронические инфекции, при которых возбудитель способен к длительному внутриклеточному размножению (туберкулез, бруцеллез, сар, мелниоз), сопровождаются сенсibilизацией замедленного типа.

3. Состояние функции фагоцитарной системы макроорганизма, в особенности макрофагов. Макрофаги облегчают вступление Т-лимфоцитов в реакцию на АГ и обеспечивают кооперацию Т- и В-лимфоцитов, то есть наиболее полноценный иммунный ответ. Допускают, что антигенный материал после обработки макрофагами в

виде иРНК или в виде комплекса АГ—РНК макрофага передается Т-лимфоцитам (Р. В. Петров, 1976; Katz, Унапие, 1973, и др.). Однако очень важно, чтобы метаболизация АГ не была полной. Поэтому, несмотря на деградацию АГ внутри макрофагов, детерминантные молекулы АГ не должны изменяться. Интересны наблюдения с некоторыми растворимыми микробными АГ (столбнячный анатоксин, туберкулин РРД и др.), в свободном состоянии индуцировавшими только ПЧНТ, а в конъюгате с макрофагами—ПЧЗТ (А. А. Смородинцев, 1970; Seeger, Oppenheim, 1972, и др.). При таких инфекциях, как острая бактериальная дизентерия, при которой иммунные макрофаги быстрее захватывают и полностью переваривают дизентерийные микробы, ПЧЗТ не стойкая и нерезко выраженная.

В противоположность этому при таких инфекциях, при которых макрофаги длительно содержат неповрежденных жизнеспособных возбудителей и последние могут в случае гибели макрофага переходить в другую клетку (лепроматозная форма проказы, диссеминированный кокцидиомикоз, кандидоз кожи и слизистых оболочек, милиарный туберкулез и др.), сначала развивается анергия к специфическому микробу, а позднее ко всем АГ с полным отсутствием защитных реакций против микробов (Bach, Good, 1972).

4. Наличие местной (очаговой) воспалительной реакции в сочетании с внутриклеточным расположением живых паразитов и длительным течением заболевания способствует формированию ПЧЗТ. Е. И. Гудкова (1974) считает, что стрептококковая сенсibilизация, исходящая из миндалин у больного с хроническим тонзиллитом, по своей активности аналогична туберкулиновой.

При остром течении бруцеллеза людей сенсibilизация выражена слабо даже через 2—3 мес после начала заболевания. Когда же инфекция локализуется, приобретает очаговый характер, то появляется и аллергия. У больных токсоплазмозом аллергическая кожная проба становится положительной через месяцы и даже годы после перенесения острой инфекции (Gaines et al., 1972). В то же время при малярии, которая длится месяцами и годами, но все время протекает с диссеминацией возбудителя по всей кроветворной системе, вообще не возникает ПЧЗТ. Туберкулез, кожный лейшманиоз,

вторично хронический бруцеллез, туберкулоидная лепра, туляремия характеризуются выраженными очаговыми поражениями без постоянных находок возбудителя в крови. Это — примеры болезней, протекающих с выраженной сенсibilизацией замедленного типа.

5. Способ проникновения возбудителей в организм, по-видимому, не имеет решающего значения в формировании того или иного типа аллергической перестройки организма. Аэрогенный (туберкулез), алиментарный или контактный (бруцеллез, сип, эризипеллоид и др.), через укусы насекомых (лейшманиоз, трипаносомоз и др.) и другие способы заражения приводят к формированию ПЧЗТ туберкулинового типа к соответствующим микроорганизмам. И наоборот, при одном и том же способе заражения, например, подкожном может формироваться либо ПЧНТ (при заражении микрофиляриями), либо ПЧЗТ (при заражении лейшманиями).

6. Химический состав микробных АГ, по-видимому, мало влияет на формирующийся тип аллергического состояния. Эксперимент позволяет получить аллергию любого типа к бактериальным белкам или к бактериопротендам. Не оставляет сомнений факт, что очищенные микробные полисахариды при любом способе введения не могут вызывать сенсibilизацию замедленного типа (Turk, 1975). Специфические полисахариды некоторых типов пневмококков при введении с ПАФ вызывали у кроликов ПЧНТ. Для окончательного заключения необходимы дополнительные доказательства сенсibilизирующих свойств полисахаридов, выделенных из других микроорганизмов.

7. Дозы антигена. В эксперименте введение минимальных количеств белка, исчисляемых микрограммами, вызывает сенсibilизацию замедленного типа (реакция Джонса — Моута) без образования АТ. Введение того же белка в больших количествах способствует развитию аллергии немедленного типа с образованием АТ. Можно предположить, что многоклеточные паразиты выделяют много белка, чем и обусловлен гуморальный тип сенсibilизации, тогда как вирусы или микробы обеспечивают образование антигена в гораздо меньших количествах. Однако этих количеств достаточно для образования АТ, которые при инфекционных заболеваниях легко обнаруживаются в крови. При хронических инфекциях, наряду с ПЧЗТ, обнаруживаются в крови раз-

нообразные антитела (агглютинины, преципитины, комплексообразующие), иногда в очень высоких титрах, так что при таких инфекциях антигенов вполне достаточно для того, чтобы стимулировать образование антител, в том числе и IgE. Но среди АТ не обнаруживаются реакции — иммуноглобулины класса Е. Поэтому приходится сделать вывод о том, что характер сенсибилизации не зависит от количества образующихся в организме АГ. Однако если допустить, что характер антителообразования может меняться в зависимости от физико-химического состояния и концентрации иммуногена, то тогда такой вывод следует считать неокончательным. Так, нами показано в эксперименте, что введение значительных доз растворимых микробных АГ индуцировало более раннее и интенсивное АТ-образование с включением уже 10-му дню синтеза реакций.

Формирование аллергии — многофакторный процесс, на который оказывает влияние как индуцирующий аллергию микробный АГ, так и, в немалой степени, макроорганизм. Поэтому оценка аллергического состояния больного всегда должна учитывать все стороны этого взаимодействия.

**ПОЛИАЛЛЕРГИЯ**

Для инфекциониста вопрос о развитии сенсibilизации при одновременном или последовательном воздействии на организм двух различных видов микробов весьма важен как с точки зрения эффективности комбинированных вакцин, так и ввиду возможности множественной ПЧ при заражении несколькими видами микробов.

В настоящее время отмечается быстрый и очень существенный рост числа больных с ПЧ одновременно к нескольким аллергенам. При поллинозах мы постоянно встречаемся с ПЧНТ к 5—10 и даже 15—20 аллергенам. У больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, ринитами обнаруживается ПЧЗТ одновременно ко многим бактериальным аллергенам. Весьма часты сочетания ПЧНТ к ингаляционным, пищевым, лекарственным аллергенам и ПЧЗТ к микробам. В то же время взаимное влияние ПЧ к различным аллергенам изучено недостаточно. В связи с этим ряд наших сотрудников (Р. К. Ермакова, И. Г. Цой, М. А. Тюлембаев, В. С. Басаргин, В. С. Мошкевич и др.) изучали различные аспекты множественной сенсibilизации как в эксперименте, так отчасти и в клинике.

**СОЧЕТАНИЕ ДВУХ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Вопрос о взаимном влиянии сенсibilизации при сочетании двух инфекционно-аллергических заболеваний недостаточно изучен. Давно известен «антагонизм» ревматизма и туберкулеза. Многочисленные исследования взаимоотношений туберкулеза и лепры не привели к однозначным результатам (Н. Д. Беклемишев, 1968).

В качестве модели для изучения этого вопроса мы выбрали бруцеллез и туберкулез не только потому, что обе эти инфекции протекают с резко выраженной аллергической перестройкой, но и потому, что в сельской местности Казахстана, по данным экспедиций нашего

института, 24—42% населения положительно реагируют на бруцеллез и значительная часть из них одновременно дает и положительные туберкулиновые пробы.

В эндемических очагах и в эксперименте этот вопрос изучил по нашему предложению В. С. Басаргин. В эндемических очагах бруцеллеза проводилось тщательное обследование людей на туберкулез и на бруцеллез. Наряду с клиническим и рентгенологическим исследованием ставились аллергические реакции: проба Манту с 1 ТЕ и проба Бюрне с бруцеллином. В табл. 37, 38 приведен диаметр пробы Манту в миллиметрах и площадь пробы Бюрне в квадратных сантиметрах.

Таблица 37

Проба Манту у больных различными клиническими групп

Клинические группы	Число обследованных	Проба Манту	
		положительная, %	средний диаметр, мм
Туберкулез	132	45,4	$6,7 \pm 0,37$
Бруцеллез	346	37,6	$5,6 \pm 0,18$
Туберкулез и бруцеллез	29	55	$6,8 \pm 0,60$
Клинически здоровые	432	37,5	$5,5 \pm 0,16$

Таблица 38

Проба Бюрне у больных различными клиническими групп

Клинические группы	Число обследованных	Проба Бюрне	
		положительная, %	средняя площадь, см <sup>2</sup>
Туберкулез	126	23,8	$8,3 \pm 1,4$
Бруцеллез	422	77	$12,6 \pm 0,37$
Туберкулез и бруцеллез	29	86,5	$12,5 \pm 1,6$
Клинически здоровые	536	13,6	$6,3 \pm 0,54$

Примечание. Число обследованных не совпадает с предыдущей таблицей, так как проба Бюрне учитывалась через 24, а Манту через 48 ч и не у всех больных удалось проверить результаты обеих проб.

Представлены больные всеми клиническими формами туберкулеза. Среди больных бруцеллезом встречались преимущественно хронические компенсированные и лишь изредка — субкомпенсированные формы.

Из приведенных данных (см. табл. 37) следует, что в группе больных бруцеллезом и клинически здоровых процент положительных проб Манту и их средний диаметр совершенно одинаковы. Следовательно, бруцеллезная инфекция не оказывает никакого влияния на сенсибилизацию к туберкулину. При сочетании бруцеллеза с туберкулезом интенсивность пробы Манту такая же, как при заболевании только туберкулезом.

У больных туберкулезом выше процент положительных проб Бюрне и их интенсивность, чем у здоровых (см. табл. 38). Однако вполне возможно, что в группу больных туберкулезом попала часть больных, у которых были не только положительные реакции на бруцеллез, но и различные симптомы этого заболевания: потливость, слабость, боли в суставах. При установлении диагноза эти симптомы были отнесены за счет туберкулеза.

В группе больных туберкулезом и бруцеллезом процент положительных реакций выше, но средняя их интенсивность такая же, как и больных одним бруцеллезом.

Сопоставляя все эти данные, можно сказать, что туберкулез не только не угнетает, но, возможно, даже в некоторой степени стимулирует сенсибилизацию к бруцеллину.

В табл. 39, 40 представлена взаимная зависимость проб Бюрне и Манту при распределении больных не по диагнозу, а только по результатам аллергических проб.

Наблюдающиеся различия не выходят за пределы возможной статистической ошибки и можно считать, что сенсибилизация к бруцеллину не влияет на степень чувствительности к туберкулину.

Таблица 39

Проба Манту в зависимости от результатов пробы Бюрне

Проба Бюрне	Число наблюдений	Проба Манту	
		положительная, %	средний диаметр, мм
Положительная	289	36,3	$7,0 \pm 0,40$
Отрицательная	484	37,2	$6,5 \pm 0,16$

Проба Бюрне в зависимости от результатов пробы Манту

Проба Манту	Число наблюдений	Проба Бюрне	
		положительная, %	средняя площадь, мм <sup>2</sup>
Положительная	285	36,8	11,5±0,5
Отрицательная	488	37,8	10,5±0,4

Различия статистически недостоверны, таким образом, можно считать, что сенсibilизация к туберкулину не влияет на результаты проб с бруцеллином.

В. С. Басаргин провел и экспериментальные исследования. Морских свинок вакцинировали вакцинами БЦЖ и В-19 подкожно. Доза БЦЖ 1 мг, бруцеллезной вакцины —  $2 \cdot 10^9$  микробных тел. Через месяц после вакцинации ставились кожные пробы, толщина кожной складки измерялась через 24 ч для пробы Бюрне и через 48 ч для туберкулиновой пробы. Результаты приведены в табл. 41.

Таблица 41

Аллергические пробы у морских свинок, иммунизированных против туберкулеза и бруцеллеза

Группы	Проба, мм	
	Манту	Бюрне
БЦЖ	4,6±0,23	—
БЦЖ+В-19	4,4±0,21	3,5±0,2
В-19	—	4,1±0,19

В эксперименте подтверждается полная специфичность аллергических проб. Ни одно животное, вакцинированное против туберкулеза, не реагировало на бруцеллин и наоборот. Интенсивность реакции была чуть ниже при комбинированной сенсibilизации, чем при раздельной, но эти различия не выходили за пределы возможной ошибки средних величин.

В качестве более точного теста для определения интенсивности сенсibilизации была использована темпе-



ратурная реакция на введение больших доз соответствующих аллергенов. Реакция на подкожное введение 1 мл четвертого разведения туберкулина РРД морским свинкам, сенсibilизированным БЦЖ или БЦЖ с В-19, была совершенно одинаковой.

Несколько иная картина получилась при введении бруцеллезной вакцины. У свинок, сенсibilизированных двумя аллергенами, реакция быстрее развивалась, температура достигала более высоких цифр, но быстрее снижалась до нормы.

Примечательно совпадение этих данных с результатами наблюдений в эндемическом очаге. У людей, положительно реагирующих по пробе Манту, реакция Бюрне через 24 ч была сильнее выражена, а через 48 ч результаты выравнивались.

Если суммировать все данные, приведенные в этом разделе, то оказывается, что у больных туберкулезом несколько выше процент положительных проб Бюрне и их интенсивность, чем в контрольных группах. У лиц, положительно реагирующих по пробе Манту, несколько больше интенсивность пробы Бюрне. У животных, вакцинированных одновременно против бруцеллеза и туберкулеза, реакция на большую дозу бруцеллина более быстрая и сильная, но менее затяжная, чем у животных, вакцинированных только против бруцеллеза.

Таким образом, сенсibilизация к туберкулину усиливает в какой-то степени реакции людей и животных, чувствительных одновременно и к бруцеллину. Однако обратной зависимости не обнаружено: сенсibilизация к бруцеллину не сказывалась на интенсивности туберкулиновых проб.

**Бруцеллез и чума.** В Казахстане животноводы используют для выпаса скота районы, в которых бывают случаи заболевания грызунов чумой. В связи с этим проводят вакцинацию против чумы животноводов, которые одновременно довольно часто бывают инфицированы возбудителем бруцеллеза и дают положительную кожную реакцию на введение бруцеллина. Такое обстоятельство позволяет проводить систематическое изучение взаимного влияния друг на друга бруцеллезной инфекции и вакцинации против чумы у человека. Подобное исследование было выполнено М. А. Тюлембаевым (1969) сначала в эксперименте на животных, а затем на людях в эндемических очагах.

Морских свинок заражали подкожным введением *Bg. melitensis* (штамм 487) в дозе 100 микробных тел, а через 10 (в конце инкубационного периода) и 30 (в разгар заболевания) дней животных вакцинировали сухой живой противочумной вакциной в дозе  $2 \cdot 10^8$  микробных тел. Соответствующие иммунологические и бактериологические исследования выполняли на 20, 90-й и 180-й день после вакцинации.

Показано, что вакцинация против чумы в разгаре заболевания снижала степень сенсибилизации животных к бруцеллину, угнетала фагоцитарную активность лейкоцитов по отношению к бруцеллам и приводила к повышению высеваемости бруцелл, определяемой через 3 и 6 мес после вакцинации. Такого действия не было обнаружено, когда вакцинацию проводили в инкубационном периоде. Более того, в этом случае была отмечена тенденция более быстрого освобождения организма животных от бруцелл.

При анализе обратной зависимости, то есть влияния инфицирования бруцеллами на развитие сенсибилизации к термостабильному антигену чумных микробов, были получены следующие результаты. В случае вакцинации в инкубационном периоде заболевания заражение бруцеллезом сопровождалось повышением степени сенсибилизации животных к чумному антигену, образованием противочумных агглютининов в более высоких титрах и усилением фагоцитарной активности по отношению к чумным микробам (в особенности через 3 и 6 мес после вакцинации) по сравнению с показателями, полученными в контрольной группе животных. Наоборот, при вакцинации в разгаре заболевания все указанные выше показатели были угнетены по сравнению с данными контрольной группы животных, которых вакцинировали без предварительного заражения бруцеллезом.

Для проведения исследования в эндемическом очаге было отобрано 180 человек с положительной пробой Бюрне на бруцеллин, но без клинических проявлений бруцеллеза. Вакцинацию против чумы стандартным методом вакциной EV проводили через 3—4 дня после угасания пробы Бюрне. Повторно пробу Бюрне ставили через 30 дней после вакцинации. В качестве контрольной группы использованы лица, у которых была получена положительная проба Бюрне, но которые не были

вакцинированы против чумы. Оказалось, что вакцинация против чумы приводила к усилению кожной пробы на бруцеллин. В этой группе обследованных вдвое чаще возникало увеличение лимфатических узлов, чаще и более выраженной была общая реакция на введение бруцеллина. У 10 лиц при повторном проведении пробы Бюрне (после вакцинации) была потеря трудоспособности на 2—5 дней, чего не было при первичной постановке пробы Бюрне. В контрольной группе реакция на повторное испытание бруцеллина не отличалась от реакции на первое его введение. Таким образом, вакцинация против чумы усиливала сенсibilизацию к бруцеллину.

Для другой серии наблюдений были отобраны 2 группы по 50 человек, в одной из которых были лица с положительной реакцией на бруцеллин, но без выраженных клинических проявлений бруцеллеза, а в другой (контрольной) — лица с отрицательными реакциями на бруцеллез. Лица обеих групп были вакцинированы против чумы и на 21-й день после вакцинации им ставили кожную аллергическую пробу с термостабильным чумным антигеном. Оказалось, что средняя величина кожной пробы ( $17,5 \text{ см}^2$ ) в основной группе была лишь несколько больше средней величины кожной пробы ( $16 \text{ см}^2$ ), полученной у лиц контрольной группы.

Приведенные в этом разделе данные свидетельствуют о том, что не удастся получить однозначных результатов при изучении взаимного влияния сенсibilизации к двум аллергенам. В одних случаях сенсibilизация к одному аллергену не влияет на сенсibilизацию к другому, в других — усиливает или угнетает ее. При анализе этих различий следует учитывать, как было показано, стадии заболевания, в которые проводят испытания и которые могут по-разному влиять на чувствительность как иммунокомпетентных клеток, так и клеток-мишеней аллергической реакции.

#### **ВЛИЯНИЕ КОКЛЮШНОЙ ВАКЦИНЫ НА СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ МИКРОБНЫМИ И НЕМИКРОБНЫМИ АНТИГЕНАМИ**

Изучение возможного стимулирующего действия коклюшной вакцины на сенсibilизацию другими аллергенами казалось нам актуальным из-за имеющихся дан-

ных об аллергических осложнениях после профилактической вакцинации детей.

Исследования проведены И. Г. Цоем (1975) и Р. К. Ермаковой на морских свинках. В качестве стимуляции сенсibilизации использовано введение 1 мл вакцины АКДС. Животным контрольных групп вводили либо физиологический раствор, либо один анатоксин (дифтерийный и столбнячный). Стимулирующее действие вакцины АКДС сравнивали с действием другого стимулятора — ПАФ, который вводили в объеме 1 мл. В качестве сенсibilизирующего аллергена использовали пыльцу полыни горькой. 500 мг обезжиренной пыльцы вводили в смеси с АКДС или с другими указанными выше продуктами. Степень сенсibilизации учитывали через 30—36 дней.

Показано, что введение аллергена в смеси с вакциной АКДС приводит к выраженной сенсibilизации животных, сравнимой с таковой при использовании ПАФ. РПКА была положительной в 7 из 8 случаев. Непрямая реакция дегрануляции перитонеальных тучных клеток крыс со всеми сыворотками соответствовала  $28,3 \pm 1,6\%$ , индекс АШ, возникавшего при внутривенном введении 0,5 мл 3% экстракта пыльцы, был равен 1,96. Сенсibilизация подтверждалась наличием анафилактического сокращения отрезков тонкого кишечника морских свинок.

Введение аллергена в смеси с изотоническим раствором или одними анатоксинами не вызывало сенсibilизации к пыльце полыни.

Этими опытами было показано, что вакцина АКДС обладает выраженными адъювантными свойствами за счет присутствия в ней коклюшного компонента.

В следующей серии опытов было изучено влияние продолжительности интервалов между введением вакцины АКДС и аллергена на степень сенсibilизации. Для сенсibilизации использовали схему введения аллергена, принятую в нашей лаборатории и состоящую в трехкратном введении аллергена с интервалом между отдельными введениями в 48 ч. Первые две инъекции — подкожно по 0,5 мл 5% взвеси обезжиренной пыльцы в ПАФ, третью — внутривентрально 0,5 мл 3% водно-солевого экстракта пыльцы.

Степень сенсibilизации оценивали через 22—26 и 90—96 дней после последней сенсibilизирующей инъекции.

Одновременное с началом сенсibilизации введение вакцины АКДС повышало степень сенсibilизации к 22—26-му дню по сравнению с соответствующими конт-

рольными данными, однако к 90—96-му дню эти различия стирались. Если вакцину АКДС вводили за 14 дней до начала сенсibilизации, то это приводило к угнетению сенсibilизации, оцениваемой на 22—26-й день. Наконец, введение вакцины АКДС за 40 дней до введения пыльцы не влияло на степень сенсibilизации к этому аллергену.

Приведенные данные показали, что вакцина АКДС усиливает сенсibilизацию только при одновременном введении ее с аллергеном пыльцы.

Принципиально сходные данные были получены и при изучении влияния вакцины АКДС на развитие ПЧЗТ к бруцеллезному аллергену. Сенсibilизацию животных осуществляли подкожным введением убитых нагреванием бруцелл (штамм В-19) в дозе  $2 \cdot 10^9$  млрд. микробных тел. При одновременном введении вакцины АКДС и бруцелл происходило усиление ПЧЗТ к аллергену бруцелл, которую учитывали на 35-й, 75-й и 105-й дни сенсibilизации. Введение вакцины АКДС за 14 дней до введения бруцелл тормозило ПЧЗТ, что проявлялось наиболее отчетливо на 35-й день сенсibilизации, а введение ее за 36 дней до начала сенсibilизации бруцеллами лишь незначительно угнетало ПЧЗТ к бруцеллезному аллергену.

Далее было обнаружено, что вакцина АКДС оказывает влияние и на сформировавшуюся сенсibilизацию. Это влияние было показано на модели ПЧНТ к аллергену пыльцы полыни горькой. Введение животным вакцины АКДС через  $2\frac{1}{2}$  мес после сенсibilизации аллергеном полыни усиливало проявления ПЧНТ, что проявлялось через 15 и 65 дней после введения вакцины АКДС. Так, через 15 дней после введения вакцины АКДС непрямая реакция дегрануляции тучных клеток крыс составила  $39 \pm 2\%$ , в то время как в контрольной группе — лишь  $19,2 \pm 3,5\%$ . Индекс АШ на 65-й день после введения вакцины АКДС был равен 4,0, а в группе животных, не получавших вакцину — 1,3. Соответственно частота воспроизведения анафилактического сокращения отрезков тонкого кишечника при добавлении аллергена полыни составила 100 и 20%. Происходило также и увеличение количества антител, определявшихся в РПКА. Одни анатоксины (дифтерийный и столбнячный), хотя и усиливали проявления ПЧНТ, но в значительно меньшей степени, чем вакцина АКДС.

При введении на 56-й день сформированной ПЧЗТ к бруцеллезному аллергену вакцина АКДС усиливала и этот тип аллергической реакции, интенсивность которой оценивали по пробе Бюрне, РБТЛ и по температурной реакции на внутривенное введение лечебной бруцеллезной вакцины. Усиление проявлений ПЧЗТ было заметным на 22-й день после введения вакцины АКДС и сохранялось к 90-му дню.

Таким образом, усиливающее действие вакцины АКДС было продемонстрировано на модели как ПЧНТ, так и ПЧЗТ.

### **ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ПЧЗТ К БРУЦЕЛЛАМ И СТАФИЛОКОККАМ**

Изучение взаимного влияния друг на друга ПЧЗТ, вызванной разными бактериальными аллергенами, было проведено на системе, включающей ПЧЗТ к бруцеллам и стафилококкам. Последние вследствие их широкой распространенности могут обуславливать сенсibilизацию больших групп населения. В связи с этим представляло интерес изучить в эксперименте возможное влияние ПЧЗТ к стафилококкам на сенсibilизацию бруцеллами и наоборот.

Соответствующие исследования выполнены на морских свинках Р. К. Ермаковой. Сенсibilизацию животных стафилококками осуществляли введением в подушечки 4 конечностей взвеси стафилококков в дозе  $10^{10}$  микробных тел в стимуляторе Фрейнда в объеме 0,2 мл. Сенсibilизацию бруцеллами проводили методом, использованным в описанных выше опытах. Интенсивность реакций ПЧЗТ (кожные реакции, общая температурная реакция), показатель завершенности фагоцитоза, титры антител к обоим антигенам были одинаковыми как при раздельной, так и при одновременной сенсibilизации.

При сенсibilизации стафилококком через 70 дней после введения бруцелл ПЧЗТ к стафилококку хотя и проявлялась, но была несколько менее выраженной, чем в контроле. Так, величина кожной пробы была уменьшена до  $0,48 \pm 0,04$  см<sup>2</sup> по сравнению с  $0,7 \pm 0,1$  см<sup>2</sup> в контроле. В то же время сенсibilизация стафилококками не изменяла степень предшествовавшей ПЧЗТ к бруцеллезному аллергену.

При обратной постановке опытов было показано, что предшествующая сенсibilизация животных стафилококками тормозила развитие ПЧЗТ к аллергену бруцелл, вводимых через 30 дней после введения стафилококков. Кожная реакция на бруцеллин на фоне стафилококковой сенсibilизации составила  $1,2 \pm 0,25$  см<sup>2</sup>. В контрольной группе животных, сенсibilизированных только бруцеллами, величина кожной реакции была равна  $4,4 \pm 0,54$  см<sup>2</sup>. Как и в предыдущей серии опытов дополнительная сенсibilизация другим аллергеном (бруцеллезным) не изменяла степень предшествовавшей сенсibilизации (к стафилококку).

### ПЧЗТ К МИКРОБНЫМ И ПЧНТ К НЕМИКРОБНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ

Специальный интерес представляет изучение взаимного влияния ПЧЗТ к микробным антигенам и ПЧНТ к немикробным аллергенам. Этот интерес объясняется тем, что существуют предположения о возможном усилении сенсibilизации к неинфекционным аллергенам при одновременном действии на организм определенных микробных антигенов. Принципиально нельзя исключить и обратное влияние: действие сенсibilизации к неинфекционным аллергенам на развитие ПЧ к антигенам микробного происхождения.

В связи со сказанным Р. К. Ермаковой было исследовано взаимное влияние друг на друга ПЧЗТ, вызванной бруцеллезным или стафилококковым аллергенами, и ПЧНТ, вызванной аллергеном пыльцы полыни горькой.

Предварительная сенсibilизация морских свинок пылью полыни усиливала проявления ПЧЗТ к аллергену бруцелл в том случае, если сенсibilизацию пылью осуществляли за 2 или 4 нед до введения животным бруцелл. В эти сроки проба Бюрне с бруцеллезным аллергеном была приблизительно в  $1\frac{1}{2}$  раза больше, чем в контрольных группах, и размеры ее достигали 1,28 и 1,82 см<sup>2</sup> соответственно. Наличие ПЧЗТ подтверждалось и положительной РТМЛ. Сенсibilизация пылью полыни за 3 дня до введения бруцелл не оказывала влияния на ПЧЗТ к бруцеллезному аллергену.

Таким образом, предварительная сенсibilизация животных аллергеном пыльцы усиливала в данном случае развитие микробной (бруцеллезной) аллергии.

На тех же самых животных определяли степень ПЧНТ к аллергену пыльцы полыни через 2, 6 и 12 нед после сенсibilизации. Дополнительная сенсibilизация животных к аллергену бруцелл приводила к увеличению количества КСАТ против аллергена пыльцы полыни, определявшихся в РПКА, и к повышению индекса АШ, воспроизводимого внутривенным введением пыльцевого аллергена. Иными словами, дополнительная сенсibilизация бруцеллами усиливала проявления ПЧНТ к пыльцевому аллергену.

Изучение сочетанной сенсibilизации к стафилококку и пыльце полыни дало следующие результаты. Введение морским свинкам стафилококка в дозе  $4 \cdot 10^9$  микробных тел одновременно с пылью полыни не влияло на проявления ПЧНТ к пыльцевому аллергену. Величина кожных проб, количество антител, определяемых в РПКА, и индекс АШ на пыльцевой аллерген через месяц после сенсibilизации были такими же, как и в группе животных, сенсibilизированных одной пылью полыни. Чувствительность кожи к корпускулярному стафилококковому аллергену также была одинаковой в группах с сочетанной сенсibilизацией к стафилококку и пыльцевому аллергену и к одному стафилококковому аллергену.

Таким образом, при одновременной сенсibilизации к аллергенам стафилококка и пыльцы полыни ПЧ развивается к каждому из них в той же степени, что и при сенсibilизации только одним аллергеном.

Не было обнаружено также влияний на ПЧНТ к аллергену пыльцы полыни и в том случае, когда введение стафилококка осуществляли за месяц до сенсibilизации пыльцевым аллергеном. ПЧНТ к аллергену полыни определяли по кожным пробам, по непрямой реакции дегрануляции тучных клеток крыс, по индексу АШ с аллергеном пыльцы полыни. Более того, наложение ПЧНТ к пыльце полыни не влияло на ПЧ к стафилококкам, определявшуюся по кожным пробам.

Подводя итоги экспериментальных исследований по множественной сенсibilизации, следует признать, что не удастся выявить одинаковых и даже сходных закономерностей при использовании сочетанного действия разных аллергенов микробного происхождения. Некоторые микробы (МТ, коклюшная палочка, бруцеллы) способны усиливать ПЧ к микробным и немикробным ал-



лергенам, но в строго определенных условиях эксперимента, при соблюдении определенного порядка и интервалов введения аллергенов. В других случаях вообще не удастся выявить заметных влияния разных аллергенов микробного и немикробного происхождения.

Большое значение для клиники могут иметь наши данные об усиливающем действии вакцины АКДС на ранее существовавшую ПЧНТ к различным аллергенам.

При анализе влияния ПЧЗТ к микробным аллергенам на последующее развитие ПЧ к другим аллергенам микробного происхождения необходимо учитывать, что практически все люди имеют ПЧЗТ к каким-то микробным и вирусным аллергенам. Так, по существу каждый человек сенсibilизирован к вирусу оспы, паротита, многие лица имеют ПЧ к МТ, грибам рода кандиды, кишечной палочке и так далее. Поэтому такой фон полиаллергии следует считать нормой и именно поэтому нет оснований связывать возникновение у отдельных лиц ПЧ к возбудителям других инфекций с предшествующей ПЧЗТ как таковой.

Иные отношения складываются в том случае, если ПЧ развивается как следствие хронического воспалительного процесса. Например, при инфекционно-аллергическом рините, вызванном стрептококками, в условиях длительно протекавшего воспалительного процесса в слизистой оболочке, несомненно, облегчается проникновение в организм других микробов с развитием дополнительной сенсibilизации. По-видимому, по тем же самым механизмам создаются при рините микробной этиологии благоприятные условия и для развития ПЧНТ к неинфекционным (например, пылевому) аллергенам.

Длительно протекающий воспалительный процесс, обусловленный ПЧНТ, также может привести к возникновению полиаллергии. Например, в районе Алма-Аты поллиноз продолжается у больных 4—5 мес в году и протекает с постоянным воспалением слизистой носа, что создает условия для присоединения инфекции и для развития ПЧЗТ к различным микробам.

У больных хроническими инфекционными заболеваниями часто обнаруживается полиаллергия, среди которой важное место занимает ПЧ к лекарственным препаратам. Возникновение такой ПЧ объясняется широким и иногда необоснованным применением лекарств.

## ИЗМЕНЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ АЛЛЕРГИИ

Для понимания патогенеза различных симптомов врачу необходимо знать изменения реактивности, наблюдающиеся при сенсибилизации. Часть этих данных подробно излагалась нами ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968), поэтому приведем здесь только краткое их перечисление.

По данным литературы, при заражении экспериментальных животных туберкулезом, бруцеллезом, лихорадкой Ку значительно повышается их чувствительность к эндотоксинам различных микробов. Однако неясно, связан ли этот феномен с ПЧЗТ или с инфекцией, так как все попытки пассивного переноса повышенной чувствительности к эндотоксинам дали отрицательные результаты.

Наши сотрудники изучали ряд аспектов проблемы изменения реактивности. Состояние нервной системы в зависимости от степени сенсибилизации исследовали у больных бруцеллезом А. И. Клейнер (1959) методом плетизмографии и С. Ж. Тлеулин (1963) с использованием электроэнцефалографии. А. И. Клейнер доказал, что в подкорковых сосудорегулирующих центрах образуются стойкие очаги возбуждения, носящие черты доминанты по Ухтомскому. С. Ж. Тлеулин обнаружил значительные сдвиги в характере биоэлектрической деятельности мозга и, основываясь на анализе изменений ЭЭГ, результатах пробы с фотостимуляцией, изменениях при введении вакцины и фармакологических препаратов, пришел к выводу, что первичной причиной наблюдавшихся изменений следует считать нарушения биоэлектрической активности ретикулярной формации. Сопоставления степени аллергической перестройки и величины альфа-индекса приведены в табл. 42.

Аналогичными оказались соотношения альфа-индекса и выраженности пробы Бюрне у лиц, привитых против бруцеллеза вакциной В-19.

Зависимость величины альфа-индекса от степени аллергической реактивности

Аллергическая реактивность	Число больных	Значение альфа-индекса	
		M	$\pm m$
Гипо	37	35,5	4,8
Нормо	83	48,5	2,4
Гипер	38	55,5	5,5

Состояние щитовидной железы изучил В. П. Цой (1968). При обследовании с помощью радиоактивного йода-109 клинически здоровых людей, из которых у 56 человек была положительная проба Бюрне, получились следующие результаты (рис. 32).

Угнетение функции щитовидной железы у положительно реагирующих могло бы быть следствием изменений, образовавшихся в период активной инфекции. Однако аналогичные сдвиги были обнаружены у морских свинок, привитых вакциной В-19, и у положительно реагирующих овец в эндемическом очаге (Н. Д. Беклемишев, 1968).

Сдвиги в углеводном обмене, связанные с состоянием поджелудочной железы и печени, изучала К. Б. Курманова (1971). В эксперименте и в клинике установлено, что сенсibilизация сама по себе не приводит к значительным отклонениям от нормы. Однако при аллергических реакциях изменения были большими. Приводим данные, полученные на кроликах, сенсibilизированных

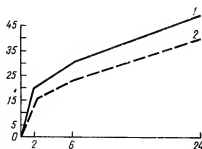


Рис. 32. Поглощение йода-131 щитовидной железой людей.

1 — с отрицательной пробой Бюрне; 2 — с положительной пробой Бюрне. На оси абсцисс — время, ч; на оси ординат — изменение показателей в процентах к исходному уровню.

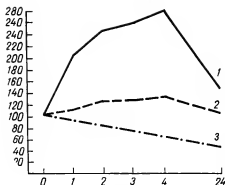


Рис. 33. Изменения углеводного обмена при вакцинации реакции.

1 — молочная кислота в крови; 2 — сахар крови; 3 — гликоген печени. На оси абсцисс — время, ч; на оси ординат — изменения показателей в процентах к исходному уровню.

вакциной В-19 внутривенным введением 500 млн. микробных тел (35 животных) (рис. 33).

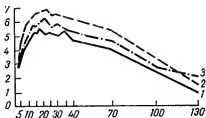
Реакция животных на введение вакцины была умеренно выраженной, температура тела повышалась через 4 ч в среднем на  $1,2^{\circ}\text{C}$ , но, несмотря на это, за сутки была израсходована почти половина запасов гликогена печени.

Ю. М. Леванов (1972) подробно изучил состав протеидов крови при аллергических процессах. Исследования проведены на разнообразных моделях (бруцеллез, ревматизм, вакцинация против бруцеллеза, чумы, туляремии) в клинике и эксперименте.

Для экспериментальных инфекционно-аллергических заболеваний характерным оказалось увеличение в крови общего количества белка, относительное снижение уровня альбуминов, нарастание всех глобулиновых фракций, нарастание концентрации моно- и полисахаридов, связанных с белками, сиаловых кислот и гексоаминов. Содержание общих глюкотеидов, соотношение фракций липотеидов и концентрация серомукоида изменялись непостоянно. Однако наблюдавшиеся сдвиги неспецифичны. В эксперименте аналогичные изменения обнаружены при инфекционных процессах без выраженного аллергического компонента (токсоплазмоз у кроликов, бруцеллез у белых крыс). В клинике у больных бруцеллезом не обнаружено корреляции между степенью ПЧЗТ и изменениями фракций протеидов крови. Подробнее эти данные приведены в специальной работе (И. Л. Касаткина, Н. Д. Беклемишев, 1976).

Рис. 34. Чувствительность кожи к гистамину у больных бруцеллезом и здоровых людей.

1 — здоровые; 2 — больные до лечения; 3 — больные после лечения. На оси абсцисс — время после введения гистамина, мин; на оси ординат — величина кожной реакции, см<sup>2</sup>.



## ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГИСТАМИНУ

Изучение повышения чувствительности тканей к гистамину при сенсibilизации представляет интерес в связи с тем, что у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой резко повышена чувствительность бронхов к этому медиатору.

Ранее мы приводили данные литературы о чувствительности к гистамину при туберкулезе, сифилисе, экспериментальной чуме, бруцеллезе. Только при сенсibilизации коклюшной вакциной получились однозначные результаты. Значительное снижение общей летальной дозы гистамина у белых мышей авторы объясняют блокадой  $\beta$ -адренергических рецепторов.

Мы выясняли возможное влияние ПЧЗТ на чувствительность к гистамину на модели бруцеллеза. При хроническом бруцеллезе А. А. Тутуров (1964) определял площадь реакции на внутрикожное введение гистамина у 125 больных субкомпенсированным и компенсированным бруцеллезом и у 26 здоровых людей. Результаты представлены на рис. 34.

Оказалось, что чувствительность к гистамину у больных несколько выше, чем у здоровых. Вряд ли повышение чувствительности связано с сенсibilизацией. Наблюдения проводились у больных, лечившихся на курорте, до и после лечения. После лечения уменьшилась чувствительность к гистамину, тогда как степень ПЧЗТ, определявшаяся по пробе Бюрне, не изменилась.

В эксперименте чувствительность к гистамину морских свинок, иммунизированных вакцинным штаммом бруцелл, проверила Г. С. Суходоева. 15 вакцинированным и 14 контрольным свинкам внутрикожно вводили 0,1 мг гистамина и в течение 75 мин измеряли диаметр воспалительной реакции. Реакция на гистамин у сенси-

билизированных свинок быстрее развивалась и быстрее угасала, но различия были несущественными.

В главе 8 приводятся данные о том, что и чувствительность бронхов к гистамину у больных бруцеллезом с выраженной ПЧЗТ была нормальной.

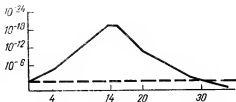
На основании этих данных мы считаем, что незначительное повышение чувствительности кожи к гистамину как у людей, так и у морских свинок, связано не с ПЧЗТ, а скорее с другими изменениями, обусловленными инфекцией. К такому же выводу пришел ранее и В. А. Фрадкин (1960), в опытах которого чувствительность к гистамину значительно увеличивалась при инфицировании животных вирулентными МТ, слабее при вакцинации БЦЖ и не изменялась при пассивной сенсибилизации лимфоцитами от животных с ПЧЗТ.

Особого внимания, по нашему мнению, заслуживает изменение чувствительности к гистамину при вакцинации против коклюша. Значительное повышение чувствительности могло бы вызывать у детей, склонных к аллергическим заболеваниям, появление симптомов болезни, до того находившейся в латентном состоянии. В связи с этим более подробные исследования проведены И. Г. Цоем (1975).

Морским свинкам вводили однократно подкожно вакцину АКДС в дозе 1 мл. Сенсибилизация развивалась как по замедленному, так и по немедленному типам. Уже начиная с 4-го дня опыта выявлялась ПЧЗТ на коклюшную вакцину и дифтерийный анатоксин, нарастала до 35-х суток и исчезала на 82-й день от момента сенсибилизации, причем преобладала ПЧ на коклюшный компонент. ПЧНТ определялась в течение всего срока наблюдения (82 дня) начиная с 15-го дня после вакцинации. В течение первого месяца более выраженные реакции были на коклюшную вакцину (специфический анафилактикоидный шок), тогда как чувствительность к анатоксинам, определявшаяся по анафилактической реакции, постепенно нарастала и достигала максимума на 82-е сутки. К этому сроку коклюшная вакцина уже не давала шока.

Определяли также чувствительность к гистамину кожи, гладких мышц, общую чувствительность к гистамину, содержание гистамина в крови, гистаминопектический индекс. Интактные животные погибали при внутривенном введении им гистамина в дозе 0,35—0,5 мг/кг.

Рис. 35. Чувствительность кишки морской свинки к гистамину после вакцинации АКДС. На оси абсцисс — сроки после вакцинации; дни; на оси ординат — концентрация гистамина, вызывавшая реакцию кишки, г/мл.



На 10-е сутки поствакцинального периода у 8 животных развилась типичная картина шока в ответ на введение гистамина в дозе 0,025—0,05 мг/кг, причем у пяти из них со смертельным исходом. У интактных животных такие дозы вызывали только незначительную одышку и кратковременное беспокойство. На 30-е сутки вакцинального периода общая чувствительность животных к гистамину возвращалась к исходному уровню. Таким образом, у морских свинок было обнаружено кратковременное, но выраженное (более, чем в 10 раз) повышение общей чувствительности к гистамину. По данным литературы, у мышей можно получить повышение чувствительности в 100—300 раз (Geller, Pittman, 1973, и др.). Иная картина получилась при определении чувствительности гладких мышц кишечника подопытных морских свинок *in vitro*. Результаты представлены на рис. 35.

В норме кишечник морских свинок реагировал сокращением на добавление в перфузирующий раствор Тироде гистамина в количестве  $10^{-2}$ — $10^{-3}$  г/мл. Начиная с 4—6 дня от момента вакцинации гладкая мускулатура тонкого кишечника подопытных животных отвечала четким повышением тонуса на гистамин в дозе  $10^{-4}$ — $10^{-5}$  г/мл. Максимальное повышение чувствительности отмечалось на 14—16-е дни, когда наблюдалась контрактура на дозы  $10^{-22}$ — $10^{-23}$  г/мл. К 20—21-ым суткам порог чувствительности повышался, а спустя 30—35 дней со времени иммунизации у 6 исследованных животных чувствительность гладкой мускулатуры изолированных сегментов кишечника существенно не отличалась от показателей контрольной группы.

И. Г. Цой определял и содержание гистамина в плазме крови подопытных морских свинок (биологическим методом). Результаты приведены в табл. 43.

Содержание активного гистамина в плазме вакцинированных морских свинок

Сроки исследования, дни	Число животных	Количество гистамина, мкг/л
До вакцинации	6	$0,13 \pm 0,013$
Через 24 ч	8	$0,12 \pm 0,016$
» 5 дней	8	$0,33 \pm 0,03$
» 14 »	9	$1,39 \pm 0,13$
» 30 »	9	$0,31 \pm 0,07$

Как видно из табл. 43, через 14 дней после вакцинации количество гистамина в плазме увеличивалось в 10 раз, в дальнейшем его концентрация постепенно уменьшалась.

Содержание гистамина в плазме хорошо коррелировало с гистаминапектической активностью сыворотки. Гистаминапектический индекс составил до вакцинации  $15,4 \pm 0,5$ , на 5—6-й день  $11,5 \pm 1,1$ , на 14—15-й день снизился до нуля и на 30—35-й день вернулся к исходным значениям ( $16,0 \pm 0,4$ ).

Чувствительность кожи к гистамину определялась путем измерения максимального диаметра реакции на внутрикожное введение 1 мкг гидрохлорида гистамина. Установлено, что на 4, 20—21-й и 30—35-й дни опыта размеры и характер гистаминовых проб существенно не отличались у подопытных и контрольных животных. Однако на 14—16-й дни опыта достаточно было дозы в 100 раз меньшей, чтобы вызвать у сенсибилизированных животных такую же реакцию, как у здоровых.

Для выяснения механизмов повышения чувствительности к гистамину проведены параллельные опыты с блокадой  $\beta$ -адренергических структур индералом (пропранололом) в дозах 1—2,5 мг/кг. Установлено, что общая чувствительность к гистамину повышалась через 20 мин после введения индерала в 10—20 раз. Снижение порога чувствительности гладкой мускулатуры кишечника к гистамину было прямо пропорционально дозировке индерала: при дозах индерала 5—10 мг/кг и 15—25 мг/кг контрактура изолированного кишечника воспроизводилась на концентрации гистамина  $10^{-7}$ — $10^{-8}$  г/мл и  $10^{-15}$ — $10^{-16}$  г/мл соответственно. В то



же время чувствительность кожи к гистамину у животных, получивших индерал, не изменялась.

Проведено также морфологическое изучение энтерохромаффинной системы и адренергических структур бронхолегочного аппарата при вакцинации АКДС-вакциной и при введении индерала (И. Г. Цой, Л. П. Царевский). На 15-е сутки опыта обнаружено значительное повышение активности энтерохромаффинной субстанции. В легких наблюдалась картина освобождения медиаторов, мозаичного исчезновения люминесценции катехоламинов бронхиальных и сосудистых зон, появление в межальвеолярной ткани большого количества флюоресцирующих макрофагальных элементов, содержащих в цитоплазме биогенные амины. Такая же картина была обнаружена и у животных, получивших индерал.

На основе сопоставления результатов опытов с вакциной и индералом мы пришли к выводу, что повышение чувствительности животных, получивших коклюшные микробы, можно, в соответствии с данными литературы, объяснить блокадой  $\beta$ -адренергических рецепторов, но, вероятно, это не единственный механизм, имеющий значение, так как индерал не изменял чувствительности кожи, а в экспериментах с вакциной она отчетливо нарастала.

### ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Неполные, разобщенные и весьма скудные данные, имеющиеся в литературе по окислительно-восстановительным процессам при аллергии, не могут дать представления о том, какие изменения со стороны энергетического обмена наблюдаются при формировании повышенной чувствительности замедленного типа.

При изучении аллергических реакций замедленного типа из поля зрения выпал весьма важный в патогенетическом аспекте вопрос о течении процессов биологического окисления в организме при инфекционной аллергии и о возможном влиянии его изменения на патогенез аллергических реакций замедленного типа.

Выяснение биохимических сдвигов, присущих сенсibilизации и аллергическим реакциям поможет понять, какие же механизмы ведут к изменению реактивности

организма и каким образом можно на них повлиять. Интересно также выяснить, зависят ли направленность сдвигов и их выраженность от качественных особенностей антигена, к которому формируется повышенная чувствительность, или эти изменения подчиняются каким-то общим закономерностям.

Капитально эти вопросы изучила, по нашему предложению, С. М. Плешкова с сотрудниками (Т. К. Байтураева, 1975; Н. Г. Шафранова, 1975; С. М. Плешкова, 1977). Определялся широкий ряд показателей окислительно-восстановительных процессов в крови и органах морских свинок при сенсibilизации к бруцеллам и микобактериям туберкулеза, при общих аллергических реакциях замедленного типа. Для сравнения изучались сдвиги при сенсibilизации белком, при анафилактическом, пептонном и гистаминовом шоках, проведен ряд наблюдений и в клинике.

На высоте развития сенсibilизации к микробным антигенам наблюдалась выраженная активация процессов гликолиза, с увеличением концентрации лактата во всех исследованных органах (табл. 44). Более выраженное повышение содержания в органах лактата обнаружено при вакцинации бруцеллами.

Таблица 44

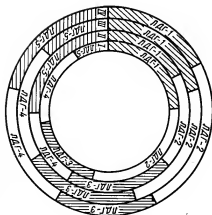
Показатели гликолиза при сенсibilизации вакцинным штаммом бруцелл (I) и БЦЖ (II) в процентах к контролю

Ферменты	Группа	Кровь	Мозг	Сердце	Легкие	Печень	Селезенка	Почки	Мышцы
Лактат	I	208*	253*	208*	240*	215*	253*	327*	213*
	II	100	127	182	127	154	123	159	101
Пируват	I	102	53*	49*	70*	40*	59*	122	43*
	II	109	70	47*	72*	71	77	95	108
Лактат/пируват	I	202	473	432	485	537	430	267	490
	II	91	182	390	171	217	159	170	93
Гликоген	I	176*	114	152	101	53	—	164	152
	II	191*	143	95	186	42	—	300*	84
ЛДГ	I	66	87	75	95	92	—	77	64
	II	85	110	110	86	130	—	84	74*

\* Данные, достоверно отличающиеся от контрольных.

Вследствие одновременного уменьшения выработки пирувата отношение лактат/пируват возрастало, и появлялся избыток лактата. Усиление гликолиза проис-

Рис. 36. Изоферменты ЛДГ в печени морских свинок при сенсibilизации бруцеллами (II), общей аллергической реакции замедленного типа на бруцеллезный антиген (III) и туберкулины (IV) по сравнению с контролем (I).



ходило в основном за счет углеводных резервов печени, снижение гликогена в которой находилось в обратной зависимости от степени гипергликемии. Наличие в остальных органах усиленного гликогенолиза свидетельствовало о хорошей компенсированности изменений гликолиза и о способности тканей утилизировать вырабатываемую в больших количествах молочную кислоту. Общая лактатдегидрогеназная активность достоверно не менялась, однако в изоферментном составе как при сенсibilизации, так и при аллергических реакциях, отмечалась явная тенденция к уменьшению аэробных и увеличению анаэробных форм (рис. 36), причем в связи с уменьшением избыточности и повышением энтропии система становилась неустойчивой. Аллергические реакции вызывали качественно новую реакцию процессов гликолиза, которая заключалась в их угнетении, особенно при реакции на бруцеллезный антиген. В условиях выраженного блока процессов дегидрирования, отмечаемого при этих реакциях, это являлось неблагоприятным признаком, свидетельствующим об угнетении не только аэробного, но и анаэробного звена обеспечения энергии.

Нарушения процессов дегидрирования в цикле Кребса наблюдались также и в тканях морских свинок, сенсibilизированных бруцеллами и в меньшей степени при сенсibilизации БЦЖ (рис. 37). Нарушения проявлялись в снижении активности изоцитрат-,  $\alpha$ -кетоглута-

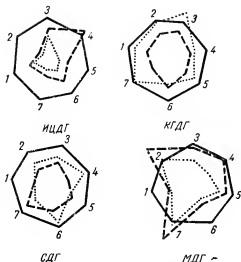


Рис. 37. Активность дегидрогеназ при сенсibilизации бруцеллами (пунктирная линия) и при общей аллергической реакции замедленного типа на бруцеллезный антиген (точечная линия) в процентах к контролю (сплошная линия).

1 — мозг; 2 — сердце; 3 — легкие; 4 — печень; 5 — селезенка; 6 — почки; 7 — мышцы. ИЦДГ — изоцитратдегидрогеназа; КГДГ —  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа; СДГ — сукцинатдегидрогеназа; МДГ — малатдегидрогеназа.

рат- и сукцинатдегидрогеназы, во всех органах при вакцинации бруцеллами и в мозге, сердце, селезенке и почках при вакцинации БЦЖ.

Увеличение активности малатдегидрогеназы, наблюдаемое в ряде органов при сенсibilизации БЦЖ и бруцеллами, на фоне снижения активности изоцитрат- и сукцинатдегидрогеназы может быть связано с усиленным липолизом и накоплением кетонных тел, которые обычно наблюдаются при инфекционном процессе, и с уменьшением содержания фосфолипидов в органах при сенсibilизации (Nandedkar, 1974).

Высокий уровень активности малатдегидрогеназы, возможно, обуславливается особой ролью этого фермента в цикле Кребса, осуществляющего посредством малатного челночного шунта перенос внутрь митохондрий НАДН<sub>2</sub>. Довольно высокий уровень активности этого фермента может быть причиной значительного ингибирования сукцинатдегидрогеназы вследствие оксалоацетатного торможения.

Исходя из определяющей роли дегидрогеназ в процессах биологического окисления (Ленинджер, 1974) и из того, что торможение тканевого дыхания в большинстве случаев связано с ингибированием дегидрогеназ, мы полагаем, что выявленные изменения активности дегидрирования субстратов цикла Кребса составляют основное звено нарушений процессов оксидоредукции при сенсibilизации, ведущее к уменьшению продукции АТФ (Kim, Han, 1969) и вызывающее переключение энергетического обмена организма с пути окислительных превращений на путь анаэробного гликолиза как за счет изменения проницаемости митохондрий для коферментов, так и путем выработки при гипоксии белкового усиливающего фактора — киназина. Вследствие изменения процессов нейрогуморальной регуляции при сенсibilизации возможен и гормональный путь усиления гликолиза, начинающийся с образованием циклического АМФ (Villard-Palasi et al., 1971).

Причинами угнетения дегидрогеназной активности при сенсibilизации к микробным антигенам могут быть повреждение митохондриальных структур, изменения нейрогуморальной регуляции и многочисленные функциональные и морфологические нарушения, связанные с процессом антителиобразования (М. М. Авербах и др., 1974).

Содержание сульфгидрильных групп в процессе формирования повышенной чувствительности к микробным антигенам возрастало (табл. 45). Это сопровождалось разнонаправленными сдвигами в концентрации дисуль-

Таблица 45

Тиоловый спектр при сенсibilизации вакцинным штаммом бруцелл (I) и БЦЖ (II) в процентах к контролю

Ферменты	Группы	Кровь	Мозг	Сердце	Печень	Почки
Сульфгидрильные группы	I	114	89	167*	245*	132*
	II	69	109	116	238*	176*
Дисульфидные группы	I	477*	12*	124	97	125
	II	468*	95	202*	30*	24*
Избыточность, %	I	42	76	23	13	17
	II	53	26	8	50	71
	Контроль	3	22	22	0,1	16

\* Данные, достоверно отличающиеся от контрольных.

фидных групп, которые резко увеличивались в крови и сердце при обоих видах вакцинации и снижались в мозге (при вакцинации бруцеллами), печени и почках (при сенсibilизации БЦЖ).

Суммарное содержание этих групп свидетельствовало об усилении протеолиза, которое могло развиваться как вследствие изменения реакции тканей за счет накопления молочной кислоты, так и вследствие активирования при сенсibilизации и аллергических реакциях различных киназ (Ungar et al., 1961).

Увеличение соотношения сульфгидрильных и дисульфидных групп в органах говорило об уменьшении глобулярности белковых молекул и способствовало лучшей утилизации кислорода (А. Н. Симановский, 1971). С этой точки зрения повышение восстановленности тиолового спектра являлось положительным, что подтверждалось также нарастанием избыточности этой системы.

Резкое увеличение дисульфидных групп в крови при развитии повышенной чувствительности к микробным антигенам связано, вероятно, с синтезом иммуноглобулинов М и G, который индуцируется живыми вакцинами (М. И. Чернышева и др., 1973).

Общая каталазная активность органов морских свинок имела тенденцию к увеличению при сенсibilизации к обоим микробным антигенам (табл. 46). Это сопро-

Таблица 46

Активность каталазы и пероксидазы при сенсibilизации вакцинным штаммом бруцелл (I) и БЦЖ (II) в процентах к контролю

Ферменты	Группы	Кровь	Мозг	Сердце	Легкие	Печень	Селезенка	Почки
Каталаза	I		85	112	114*	102	107	106
об- щая	II		104	135	109	107	110	112*
Каталаза	I	106	93	91	126*	104	113	105
	II	117*	116	123	113	109*	98	94
Каталаза	I		76	132*	102	20*	102	109
связанная	II		92	154	105	32*	120*	164*
Избыточность, %	I		0,5	3	0	92	0,1	16
	II		0,2	0,2	0,1	92	2	4
	Контроль		0,1	0,1	0,5	76	0,8	17
Пероксидаза	I	99	64*	80	58*	54*	61*	15*
	II	48*	93	100	115	117*	135*	96

\* Данные, достоверно отличающиеся от контрольных.

вождалось активированием в большинстве органов как растворимой, так и липидосвязанной формы фермента. Изменения каталазной активности свидетельствовали об активировании побочного пути окисления при угнетении белкового и являлись компенсаторными, так как сопровождалось повышением избыточности.

Возможный механизм ингибирования липидосвязанной формы фермента, выявленного в печени при сенсибилизации и при аллергических реакциях, заключается, вероятно, в частичном переходе этой формы в растворимую вследствие усиленного липолиза, наблюдаемого при сенсибилизации (Кирчев и др., 1968). В наших наблюдениях это становится возможным также благодаря резкому увеличению сульфгидрильных групп в печени, так как тиогруппы вызывают набухание митохондрий и делают двойные фосфолипидные мембраны доступными для кислорода. В результате наступает пероксидация липидов, лизис митохондрий, разрываются связи между фосфолипидами и каталазой, освобожденный фермент переходит в цитоплазму, становясь растворимым. Характерно, что при формировании повышенной чувствительности к микробным антигенам происходило изменение доли активности фермента, обусловленной липидосвязанной каталазой, в 4 раза (с 4% до 1%). Это интересно сопоставить с распределением этих двух форм фермента у животных с различной способностью к аллергическим реакциям: чем выше способность животных к аллергической перестройке, тем ниже в их печени уровень липидосвязанной каталазы.

Возможно предположить наличие связи между активностью липидосвязанной каталазы и способностью животных к аллергической перестройке. Это является вполне вероятным, так как этот фермент может принимать участие в окислении гистамина.

Изменения активности пероксидазы зависели от вида антигена, к которому формировалась повышенная чувствительность. При вакцинации к бруцеллам активность понижалась во всех тканях (особенно сильно в почках, мышцах, печени и легких), при введении БЦЖ — только в крови и мышцах, в значительно меньшей степени в мозге и почках. Возможные различия в действии этих двух видов сенсибилизации заключаются в том, что Bg. abortus BA-19 является менее аттенуированной и более реактогенной, чем культура БЦЖ.

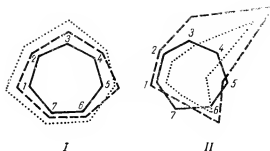


Рис. 38. Активность цитохромоксидазы (I) и содержание цитохрома С (II) при сенсibilизации бруцеллами (пунктирная линия), при общей аллергической реакции замедленного типа на бруцеллезный антиген (точечная линия) в процентах к контролю (сплошная линия). Остальные обозначения те же, что и на рис. 37.

Возможно, что в бруцеллах находится какой-то ингибитор пероксидазы, так как аналогичное угнетение фермента наблюдалось и при сенсibilизации убитыми нагретыми бруцеллами. Угнетение пероксидазы может быть также обусловлено изменениями проницаемости митохондрий и их набуханием, обусловленным прекращением активного транспорта ионов вследствие дефицита АТФ.

В случае вакцинации бруцеллами отмечалась активация цитохромного участка цепи биологического окисления, так как при этом нарастание активности цитохромоксидазы сопровождалось увеличением количества цитохрома С (рис. 38). Все это происходило на фоне повышения напряжения кислорода в скелетных мышцах на 29%. Активирование цитохромоксидазы в условиях выраженного блока дегидрирования при сенсibilизации бруцеллами является, безусловно, компенсаторной реакцией, направленной на лучшее использование кислорода (З. И. Барабашова, 1965).

Тенденция к угнетению цитохромоксидазы при сенсibilизации БЦЖ сочеталась с уменьшением количества цитохрома С и с падением напряжения кислорода на 37%. При аллергических реакциях замедленного типа также наблюдалось повышение цитохромоксидазной активности, но в случае реакции на бруцеллезный антиген это протекало на фоне снижения цитохрома С, а при реакции на туберкулин — на фоне снижения напря-



жения кислорода до критического уровня (до 4,74 мм рт. ст.).

Снижение концентрации миоглобина наблюдалось при обоих видах сенсибилизации и аллергических реакциях не только в миокарде, но и в скелетных мышцах, и было особенно выраженным при бруцеллезной аллергии, что хорошо согласуется со способностью этого возбудителя вызывать миокардиты и миозиты с образованием внутримышечных гранул. Эти данные были подтверждены обследованием больных бруцеллезом, у которых было выявлено увеличение концентрации миоглобина в крови до 212%. За снижение миоглобина в мышцах ответственен, по нашему мнению, не аллергический, а инфекционный компонент, присутствующий при сенсибилизации живыми вакцинными штаммами, так как у животных, сенсибилизированных лошадиной сывороткой и убитыми нагреванием бруцеллами вакцинного штамма, а также при выделении ряда веществ, выполняющих медиаторные функции при аллергии (гистамина, пептона, эндотоксина, полученного из бруцелл), падения концентрации этого хромопротеида не отмечалось.

Чтобы исключить влияние инфекционного процесса, который развивается при введении в организм живых вакцинных культур, была проведена сенсибилизация морских свинок убитой нагреванием культурой бруцелл. Несмотря на трехкратное введение  $2 \cdot 10^9$  микробных тел вакцинного штамма бруцелл, степень сенсибилизации животных была почти в 2 раза ниже, чем при сенсибилизации живыми бруцеллами. Изменения большинства изученных показателей (молочная, пировиноградная кислоты, гликоген, глюкоза, ЛДГ, глутатионовая система, тиоловый спектр, СДГ, ИЦДГ, МДГ) имели ту же направленность, что и при сенсибилизации живыми бруцеллами, но были менее выраженными. Выявленные различия в реагировании каталазы, пероксидазы, цитохромоксидазы и  $\alpha$ -КГДГ не позволяют прийти к однозначному заключению о возможной роли инфекционного процесса в изменениях ферментов тканевого дыхания при введении живой бруцеллезной вакцины, так как обнаруженное несоответствие может быть обусловлено неодинаковой степенью сенсибилизации и повторным антигенным воздействием при введении убитых бруцелл.

В заключение необходимо подчеркнуть, что формиро-

вание повышенной чувствительности к микробным антигенам сопровождалось глубокими изменениями окислительно-восстановительных процессов в органах подопытных животных, которые, однако, не вызывали заметных сдвигов со стороны крови, кроме гиперлактатацемии, гипергликемии, некоторого снижения общего глутатиона и увеличения концентрации дисульфидных групп. Выявленные изменения имели в большинстве случаев одинаковую направленность при сенсibilизации к различным антигенам. Указывая на неспецифичность большинства выявленных при сенсibilизации изменений, мы не можем не отметить и некоторые специфические черты, присущие только определенному виду сенсibilизации. Эти различия заключаются в большем поражении процессов гликолиза и дегидрирования при вакцинации бруцеллами. На оксидазном участке цепи окисления различия носят качественный характер. При аллергических реакциях замедленного типа изменения окислительно-восстановительных процессов были выражены сильнее, проявляясь резкими сдвигами не только в тканях, но и в крови. Выявленные нарушения сопровождались повышением энтропии и понижением избыточности и были декомпенсированными, так как угнетались не только аэробные, но и анаэробные процессы получения энергии, что ставит организм в условия дефицита получения энергии, необходимой для синтеза макроэргов.

Мы можем полагать, что обнаруженные изменения энергетического обмена, безусловно, являются одним из существенных механизмов развития повышенной чувствительности к микробным антигенам. Это подтверждается тем, что коррекция выявленных изменений привела к снижению кожной реактивности у вакцинированных бруцеллами морских свинок в  $3\frac{1}{2}$  раза и снятию клинических проявлений аллергической реакции замедленного типа (С. М. Плешкова, Н. Д. Беклемишев, Э. М. Шалопников, 1976).

#### **ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ**

Не только врачи знают о повышенной чувствительности больных ревматизмом к холоду, к переменам погоды. Ревматизм в теплых странах встречается крайне редко, влажный, холодный климат способствует его обострениям.

Влияние неблагоприятных метеорологических условий на больных туберкулезом не подлежит сомнению: климатолечение в условиях мягкого климата занимало раньше ведущее место в терапии этого заболевания. Нарушения терморегуляционных рефлексов описаны при ряде заболеваний, протекающих с сенсибилизацией организма: при хроническом тонзиллите, при сифилисе, проказе и т. д.

Наша сотрудница Р. И. Семенова (1971) изучала влияние климатопогодных факторов на частоту обострений бронхиальной астмы. По ее данным, среди больных до 90% страдали инфекционно-аллергической астмой. Ею проанализировано распределение 3660 вызовов скорой помощи к больным бронхиальной астмой. При сопоставлении числа вызовов с классами погод по классификации Федорова — Чубукова обнаружена отчетливая связь. Увеличение числа вызовов соответствовало фронтальным классам погод (IV, VI, VII) и их контрастной смене (переход III и IV класса в VII). Эти процессы связаны с падением атмосферного давления, снижением температуры с одновременным повышением влажности. В то же время не обнаружено прямой связи между числом вызовов и абсолютными величинами атмосферного давления, процентным содержанием кислорода в воздухе, температурой воздуха.

Нам повседневно приходилось наблюдать обострения хронического бруцеллеза, вызванные охлаждением. Основным проявлением таких обострений были поражения суставов и, особенно, периферических нервов, т. е. те симптомы, патогенез которых типично аллергический. Больше того, люди, переболевшие бруцеллезом, ощущают, как и больные ревматизмом, боли различной локализации при перемене погоды, в частности, при прохождении атмосферных фронтов. Вероятно, механизм появления таких болей и механизм обострений под влиянием охлаждения одинаков, а различия состоят в степени выраженности процесса.

Предполагая, что в основе этих проявлений должны лежать изменения сосудистой регуляции, мы сочли целесообразным провести соответствующие наблюдения.

А. И. Клейнер (1959) изучил состояние терморегуляции у больных бруцеллезом. Конечность больного подвергалась охлаждению или нагреванию. Затем с помощью кожного термометра определялось время воз-

вращения температуры кожи к исходной величине, а также измерялась температура кожи противоположной конечности (реперкуссионная проба).

У нормальных людей при охлаждении кисти руки в течение 1 мин в воде температурой 4°C температура кожи возвращалась к исходному уровню через 10—14 мин.

Для больных острым и подострым бруцеллезом было характерно резкое замедление возвращения температуры кожи к норме: у значительной части из них еще через 30 мин температура охлажденной конечности не вернулась к исходной. У части больных наблюдались парадоксальные реакции на противоположной руке: повышение температуры при воздействии холода и снижение под влиянием тепла.

При хроническом бруцеллезе также отмечались нарушения терморегуляции, причем частота их зависела от клинической формы бруцеллеза. Особенно часто резко выраженные нарушения терморегуляции встречались у больных с поражениями суставов и периферических нервов. Затяжные реакции наблюдались и у трети больных с клинически компенсированным бруцеллезом. Это обстоятельство указывает на то, что нарушения терморегуляции являются следствием измененной реактивности организма, а не результатом активно протекающих воспалительных процессов или интоксикации.

При длительном последующем наблюдении выяснилось, что из 25 больных, у которых после лечения сохранились повышенные спастические реакции на охлаждение, рецидив заболевания был отмечен в 14 случаях (56%), а из 23 больных, у которых патологических реакций на охлаждение не было, рецидивы имелись у шести (25%).

А. И. Клейнер провел и плетизмографические исследования сосудистой реактивности у больных бруцеллезом. В дальнейшем такие исследования были вновь проведены И. Л. Касаткиной с использованием более совершенной аппаратуры — фотоплетизмографа, сконструированного в нашем институте В. С. Мошкевичем.

При сопоставлении плетизмограмм больных бруцеллезом и здоровых оказалось, что при действии незначительного холодового или болевого раздражителя у больных реже наблюдаются нормореактивные плетизмо-

граммы и значительно чаще — гиперреактивные. Характер плетизмограмм не зависел от форм и сроков болезни. При сопоставлении общего фона сосудистой реактивности с аллергической реактивностью получено явное преобладание гипореактивных инертных плетизмограмм при слабой аллергической перестройке и некоторое преобладание гиперреактивных плетизмограмм при резко выраженной аллергической перестройке. То же отмечал и А. И. Клейнер.

Подводя итоги, можно сказать, что у больных бруцеллезом безусловные сосудистые рефлексы характеризовались торпидностью, вялостью. Особенно выраженные изменения в плетизмограммах отмечались при поражении опорно-двигательного аппарата. При выраженном болевом синдроме чаще встречались крайние типы плетизмограмм, отражающие или патологически повышенную возбудимость системы сосудистой регуляции, или снижение адаптационных механизмов, что вело к вялости и торпидности вазомоторных реакций.

Аналогичные наблюдения у больных ревматизмом обобщены в выполненной под нашим руководством диссертации К. З. Зыряновой (1966). Так же, как и у больных бруцеллезом, наблюдалось резкое замедление возвращения к норме температуры кожи охлаждавшейся руки. У части больных наблюдались извращенные сосудистые реакции (двухфазные, парадоксальные). Изменения сосудистых реакций у большинства больных были стойкими и сохранялись после лечения и в неактивной фазе.

Приводим данные из работы К. З. Зыряновой, наглядно демонстрирующие различия в сосудистой реактивности у больных ревматизмом и у здоровых людей (рис. 39).

Особый интерес представляет выполненное К. З. Зыряновой исследование измерений терморегуляции в области коленных суставов. Она прикладывала к коленному суставу колбочку, наполненную водой температуры  $15^{\circ}\text{C}$ , на 5 мин и затем следила за временем восстановления температуры до исходных цифр. Наблюдения проведены у 55 больных ревматизмом и у 25 здоровых.

Изменения сосудистой реактивности в области коленных суставов были очень резко выражены. У 25 из 55 больных даже через 60 мин после охлаждения тем-

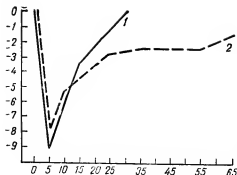


Рис. 39. Температурная реакция на охлаждение у больных ревматизмом. 1 — здоровые; 2 — больные. На оси абсцисс — время от момента охлаждения, мин; на оси ординат — изменение температуры по отношению к исходной, °C.

пература кожи охлажденных суставов оставалась ниже исходной на 0,1—3,1 °C.

Нарушения функционального состояния кожных сосудов были более выраженными у больных с артралгиями. Можно считать это прямым подтверждением участия сосудистых реакций в патогенезе артралгий при охлаждении.

Аналогично наблюдавшимся спастическим реакциям сосудов у больных бруцеллезом и ревматизмом, описаны такие же нарушения терморегуляции у больных хроническим сифилисом, проказой, экземами и различными заболеваниями кожи.

Каков механизм развития повышенной чувствительности к воздействию термических раздражителей? Мы ранее предполагали (Н. Д. Беклемишев, 1968), что аналогично сдвигам, наблюдающимся при действии бактериальных эндотоксинов, аллергическое воспаление замедленного типа могло бы создавать местное повышение чувствительности артериол к действию симпатомиметических веществ, тем самым создавая *locus minoris resistentiae* или *locus majoris allergiae*, по терминологии И. Л. Богданова (1974). Умеренное охлаждение из-за затяжного спазма сосудов могло бы вызывать боли, а более сильное охлаждение за счет спазма сосудов и трофических нарушений приводило бы к рецидивам аллергических артритов, невритов. Однако возможны и другие объяснения. Например, к возникновению болевых ощущений и спастических реакций сосудов могла бы вести вегетативная дисфункция, столь часто встречающаяся у больных бруцеллезом, ревматизмом.

Работы Д. Ф. Плечитого с соавт. (1961) привлекли внимание к изменениям состояния естественного иммунитета при профилактических прививках различными вакцинными препаратами. Большинство этих препаратов, особенно ослабленные живые вакцины, вызывают сенсibilизацию организма. Известно, что при многих инфекционно-аллергических заболеваниях снижен титр комплемента крови. При туберкулезе, бруцеллезе, листереллезе в ранние сроки после заражения повышается фагоцитарная активность макрофагов не только по отношению к специфическому возбудителю, но и к другим микробам.

Нас интересовало состояние некоторых показателей иммунитета при сенсibilизации к бруцеллам.

Этот вопрос изучила в клинике бруцеллеза нашего института Б. И. Богачкова (1972). Определялись титры комплемента в сыворотке, лизоцима в сыворотке и слюне, фагоцитоз бруцелл и стафилококков по общепринятым методикам. Содержание гликогена в нейтрофилах определялось по А. Л. Шабадашу с вычислением среднего гистохимического коэффициента (СГК). Результаты представлены в табл. 47.

Из данных табл. 47 следует, что у больных бруцеллезом наблюдались повышение титров лизоцима в сыворотке и слюне, увеличение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса по отношению к стафилококкам, увеличение СГК. Титр комплемента был несколько снижен. Интенсивность изменений коррелировала с активностью процесса.

Для того чтобы выявить зависимость изменения изучавшихся показателей от степени аллергической перестройки, больные были распределены таким образом, как это показано в табл. 48.

Для анализа выделена группа больных с «чрезмерной сенсibilизацией», у которых проба Бюрне была 8×8 см и больше и сопровождалась тяжелой общей реакцией с подъемом температуры до 39°C.

Из анализа данных двух таблиц следует, что титр комплемента и остальные показатели ведут себя по-разному. Титр комплемента снижен пропорционально активности инфекционного процесса, но не зависит от степени ПЧЗТ. Так, он оказался наиболее высоким у

Таблица 47

## Иммунологические показатели у больных бруцеллезом

Группы обследованных	Число обследованных	Титры					Фагоцитоз		
		реакции Райта	лизоцима		комплекмента	специфический	со стафилококками		СГК
			сыворотки	слизны			активность, %	индекс	
Доноры	50	—	1:160	1:3250	0,05	4,5	51	2,4	1,20
Острый и подострый бруцеллез	43	1:193	1:490	1:9660	0,06	50	69	5,1	2,48
Хронический бруцеллез:									
декомпенсация	77	1:118	1:290	1:5120	0,07	51	61	4,6	2,00
субкомпенсация	146	1:82	1:270	1:3660	0,07	32	58	4,0	1,41
компенсация	34	1:41	1:210	1:3280	0,06	20	56	3,7	1,18



Показатели неспецифического иммунитета у больных бруцеллезом при различной степени ПЧЗТ

Степень ПЧЗТ	Число боль- ных	Титры			Фагоцитоз		СГК
		Лизоцима		компле- мента			
		сыво- ротки	слизны		актив- ность, %	ин- декс	
А- и гипореак- тивность	20	1:160	1:840	0,1	50	3,1	1,07
Нормореак- тивность	160	1:310	1:4280	0,08	62	4,5	2,21
Гиперреактив- ность	43	1:240	1:4260	0,07	61	4,2	2,10
«Чрезмерная сенсibilиза- ция»	34	1:200	1:1220	0,05	55	4,0	1,86

больных с «чрезмерной сенсibilизацией» и наиболее низким при гипореактивности. Это и естественно, так как аллергические процессы замедленного типа не основаны на реакции антиген—антитело, могут протекать без участия комплемента, а снижение его титра, вероятно, является следствием общей интоксикации, угнетения функции РЭС и т. п.

Остальные показатели неспецифического иммунитета повышены при активном течении инфекции. В этом случае также нет корреляции со степенью аллергической перестройки. У больных с а- и гипореактивностью сравнительно наиболее низкие показатели, видимо, потому, что здесь мы имеем дело с общим угнетением ответной реакции организма на различные раздражители. При нормореактивности выявлены наиболее высокие показатели неспецифического иммунитета, но нет основания связывать это с ПЧЗТ, так как в последней группе при наиболее выраженной ПЧ показатели вновь ближе к норме, вероятно, потому, что в этой группе было больше больных с компенсацией инфекционного процесса.

З. С. Орлова (1971) при участии Х. А. Касымовой изучала те же показатели при вакцинальной сенсibilизации. Под наблюдением были 631 человек, привитые вакциной В-19, часть из них прививалась дву- и троекратно. Проведены и экспериментальные исследования.

Результаты получились однозначные: наблюдалось отчетливое снижение неспецифических факторов естественной резистентности, максимально выраженное через 7—15 дней после вакцинации и выравнивавшееся через 4—8 нед. Особенно наглядна была связь степени сенсibilизации и изменений изучавшихся показателей при многократной вакцинации. Степень сенсibilизации нарастала пропорционально кратности прививок: средняя площадь инфильтрата при поставке пробы Бюрне составила после вакцинации 12,8 см<sup>2</sup>, после первой и второй ревакцинации соответственно 20,2 и 30,0 см<sup>2</sup>. Титры комплемента и лизоцима крови и слюны, фагоцитарная активность лейкоцитов крови по отношению к стафилококку снижались после вакцинации в среднем в 1,4 раза, после первой и второй ревакцинации в 1½ и 2 раза. После ревакцинации возврат показателей к норме затягивался до 2—6 мес.

Мы связываем наблюдавшиеся сдвиги с процессом сенсibilизации, но не с состоянием развившейся ПЧЗТ, так как сдвиги приходят к норме в сравнительно короткий срок, тогда как ПЧЗТ удерживается годами после вакцинации.

В качестве одного из показателей неспецифического иммунитета Л. А. Царевская (1967) определяла состояние ретикулоэндотелиальной системы в зависимости от степени сенсibilизации.

На основании изучения пунктатов костного мозга, пунктатов печени, состава периферической крови, содержимого кантаридинового пузыря оказалось возможным сделать вывод о тесной связи между степенью аллергической реактивности и состоянием РЭС. В костном мозге и печени было увеличено, пропорционально степени сенсibilизации, число клеток РЭС, в экссудате кантаридинового пузыря процент лимфогистиоцитов при гиперреактивности был в 1½ раза выше, чем при гипореактивности.

### ПАРААЛЛЕРГИЯ

Возникает вопрос, нельзя ли наблюдающуюся у больных множественную сенсibilизацию объяснить, хотя бы частично, явлением так называемой парааллергии.

Моро и Келлер еще в 1926 г. обнаружили, что у детей, которым прививали оспу, и у детей, леченных сывороткой, появлялись реакции на туберкулин и описали

эти реакции, считая их неспецифическими, под названием парааллергии. Способность давать положительные реакции на туберкулин, появившаяся у туберкулинонегативных детей, вновь угасает в сроки от 3 до 14 нед.

П. Ф. Здродовский (1963) трактует понятие парааллергии гораздо шире, относя сюда также аллергические феномены, воспроизводящиеся под влиянием физических агентов, феномен Санарелли и феномен Шварцмана.

Очень трудно представить себе, чтобы при сенсibilизации к одному аллергену могла развиваться «неспецифическая сенсibilизация» к какому-либо другому. Почему, например, в случае, описанном Моро и Келлером, должна развиваться сенсibilизация к туберкулину, а не возникает одновременно сенсibilизация к десяткам и сотням тысяч других возможных микробных и немикробных аллергенов? Характерная черта сенсibilизации — это очень высокая степень специфичности. Выше приводились данные В. С. Басаргина, из которых следует, что сенсibilизация бруцеллами никогда не вызывала повышения чувствительности к туберкулину и наоборот, при использовании вакцины БЦЖ никогда не обнаруживалась ПЧЗТ к бруцеллину.

Перекрестная сенсibilизация возможна, если у двух видов микробов имеются общие аллергены, как, например, в случае микобактерий туберкулеза и микобактерий лепры, или группы кишечных микробов. Однако в этом случае перекрестную сенсibilизацию к другому аллергену нельзя назвать неспецифической.

Можно предположить, что в наблюдениях Моро и Келлера под влиянием прививок против оспы, действующих неспецифически стимулирующе, повышался уровень чувствительности только к туберкулину у тех детей, которые в какой-то степени были к нему сенсibilизированы. Известно, что при увеличении концентрации туберкулина нарастает процент положительно реагирующих людей. Возможно, что у детей, которые до прививок против оспы отрицательно реагировали на определенную концентрацию туберкулина, порог чувствительности снижался и после вакцинации они уже давали положительную реакцию на то же разведение туберкулина.

В подтверждение такой гипотезы можно привести результаты наблюдений М. А. Тюлембаева о нарастании

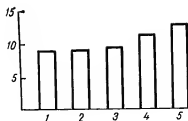


Рис. 40. Влияние малых доз противочумной вакцины EV на пробу Бюрне в эксперименте. Введение противочумной вакцин (микробных тел) в дозах: 1 — контроль; 2 — 100; 3 — 500; 4 —  $10^3$ ; 5 —  $10^5$ . На оси ординат — величина пробы Бюрне, см<sup>2</sup>.

чувствительности и к бруцеллину под влиянием вакцинации против чумы, приводившиеся выше. Однако в эксперименте М. А. Тюлембаев получил противоположные результаты — противочумная вакцина угнетала во все сроки исследования чувствительность к бруцеллину.

Возникал вопрос, не является ли противоречие в результатах, наблюдавшихся у людей и морских свинок, следствием относительного различия в дозировках. Поэтому на морских свинках было проверено действие малых доз противочумной вакцины: от 100 до  $5 \cdot 10^6$  микробных клеток. Опыты проведены на 300 морских свинках. Животных заражали бруцеллезом, затем через 10, 30 или 90 дней вводили противочумную вакцину. Аллергическую реактивность оценивали по пробе Бюрне на бруцеллин через 21 день после вакцинации. Результаты получились однозначные независимо от срока вакцинации. Поэтому на рис. 40 представлены только данные для группы, вакцинированной через 90 дней после заражения бруцеллезом.

Оказалось, что минимальные дозы вакцины не оказывают на аллергическую реактивность никакого влияния, но дозы  $10^4$  и, особенно,  $5 \cdot 10^5$  микробных тел отчетливо усиливают интенсивность пробы Бюрне. Если дозу, которая вызывала угнетение аллергической реактивности у морских свинок, пересчитать на кг веса, то для человека получилось бы  $1,75 \cdot 10^{11}$  микробных тел. Вполне возможно, что такая доза вызвала бы угнетение аллергической реактивности по отношению к бруцеллину и у человека.

Стимуляцию пробы Бюрне определенными дозами противочумной вакцины нельзя объяснить общностью аллергенов. У свинок, привитых только противочумной вакциной, мы ни разу не наблюдали даже слабо положительной пробы с бруцеллином.

Из наших данных следует, что изменения степени сенсibilизации к бруцеллину зависят от дозы противочумной вакцины: умеренные дозы стимулируют, а большие угнетают сенсibilизацию. Но сенсibilизация к антигенам чумной палочки оказалась хорошо выраженной как при введении морской свинке  $5 \cdot 10^6$ , так и  $10^9$  микробных тел противочумной вакцины. Сенсibilизация наблюдалась у части животных и при дозе 100 микробных тел, не влиявшей на чувствительность к бруцеллину. Из этого можно сделать вывод, что изменения чувствительности к бруцеллину зависят не от развития сенсibilизации к другому аллергену, а от каких-то других воздействий: влияния чумного эндотоксина, стимуляции или угнетения иммунологически компетентных клеток чумными палочками и т. д.

Возникают сомнения, является ли это общей закономерностью или частным случаем, верным для сочетания бруцеллез — чума. Выше приводились данные В. С. Басаргина, который обнаружил, что при обследовании в очагах у лиц, положительно и отрицательно реагирующих по пробе Манту, степень чувствительности к бруцеллину существенно не различалась. В то же время у больных туберкулезом проба Бюрне была чаще положительной и оказалась более интенсивной.

На этой модели получилось также, что «парааллергическое» усиление реактивности связано не с сенсibilизацией к другому аллергену, а с активным течением инфекции.

Многими авторами, в том числе и нами, установлено, что ПЧЗТ изменяется под влиянием различных воздействий: лучей Рентгена, гормонов, лекарственных препаратов, наслоившихся инфекций и т. д. В целом здесь применим общебиологический закон о том, что раздражение небольшой интенсивности действует стимулирующе, чрезмерной — угнетающе. Точно так же различные колебания реактивности наблюдаются при наслоении других инфекций и при вакцинации живыми вакцинами. Однако ни в одном случае не доказано с полной убедительностью, что именно процесс сенсibilизации к одному аллергену вызывает повышение чувствительности к другому. Скорее дело обстоит таким образом, что вакцина, в зависимости от остаточной вирулентности вакцинного штамма и дозировки, оказывает общее стимулирующее или угнетающее действие на ор-

гаизм, неспецифически влияя на существовавшую ранее сенсibilизацию.

Нам кажется, что лучше вообще отказаться от термина «парааллергия». П. Ф. Здродовский (1963) считает, что «наиболее правильно было бы объединить под названием "параллергия" все случаи неспецифической аллергии, независимо от природы разрешающего фактора». Однако нам кажется, что не может быть неспецифической аллергии. Если процесс не вызван специфическим аллергеном, то к нему не следует применять термин аллергия. В то же время различные неспецифические факторы (химические, физические, бактериальные) могут значительно изменять степень специфической аллергической реактивности.

Во время сенсibilизации, в том числе и вызванной живой вакциной, но вовсе не обязательно в результате сенсibilизации, может изменяться реактивность организма по отношению к медиаторам, бактериальным эндотоксинам и т. д. ПЧЗТ ко многим бактериальным аллергенам сохраняется годами и десятилетиями. Почти каждый человек сенсibilизирован к нескольким аллергенам: вирусу оспы, туберкулезной палочке, стрептококкам, грибам. Если бы неспецифические изменения реактивности зависели именно от сенсibilизации, то невозможно было бы найти человека с «нормальной» реактивностью. У привитых против оспы детей реактивность по отношению к туберкулину нормализовалась через несколько недель, а сенсibilизация к вирусу оспы сохраняется годами. Поэтому нам кажется, что неспецифические изменения реактивности не могут быть «парааллергическими». Причиной их являются процессы, развивающиеся во время вакцинации: стимуляция иммунологически компетентных клеток, повышение чувствительности к гистамину и т. п. После прекращения действия этих процессов неспецифические изменения реактивности вскоре нормализуются, а специфическая сенсibilизация замедленного типа длительно сохраняется.

**АЛЛЕРГИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ**

И. Л. Богданов (1974) пишет: «...в патогенезе не отдельных, а почти всех инфекционных болезней человека участвует аллергический компонент, в различной степени выраженный».

Нам кажется, что можно выделить четыре степени участия аллергических реакций в патогенезе заболеваний, возникших в результате контакта человека с микробами.

А. Инфекции, при которых аллергия не играет существенной роли, а, возможно, и не успевает развиваться. Сюда относятся немногочисленные острые заболевания токсико-инфекционного характера (ботулизм, другие токсикоинфекции, холера).

Б. Острые инфекционные заболевания, при которых аллергический компонент легко выявляется, но не имеет решающего значения в патогенезе заболевания. Сюда относится большинство острых инфекционных заболеваний, за исключением только некоторых инфекций (скарлатина, рожа, эризипелоид), при которых морфологическую основу заболевания составляет ярко выраженное гиперергическое воспаление. При этой категории болезней, хотя сенсибилизация и развивается, но состояние повышенной чувствительности не имеет большого значения ни для диагностики, ни для лечения. Аллергические пробы большей частью или недостаточно чувствительны, или же недостаточно специфичны, что, возможно, связано с непродолжительным течением заболевания. Излечение достигается или с помощью антибиотиков или же, как при вирусных заболеваниях, самостоятельно, и нет нужды прибегать к десенсибилизирующему лечению специфическими средствами.

В. Инфекционно-аллергические заболевания, в патогенезе которых аллергический механизм является ведущим.

Иногда аллергический компонент приобретает ведущее значение только в определенных стадиях болезни.

Например, при бруцеллезе в остросептической стадии на первый план выдвигается токсическое действие микроорганизма. Если болезнь обрывается на этой стадии, то нет оснований относить данный случай к «инфекционно-аллергическим заболеваниям». В то же время при хроническом бруцеллезе аллергические факторы приобретают ведущее значение.

Больше того, среди больных бруцеллезом, туберкулезом, при лепроматозной проказе, при любом «инфекционно-аллергическом» заболевании встречаются лица с ареактивностью, у которых по тем или иным причинам нет аллергической перестройки. Стало быть, у этих больных «аллергическое» заболевание протекает без аллергии.

Помня об этих оговорках, все же следует выделять группу хронических инфекций, при которых в большинстве случаев болезни аллергический компонент становится ведущим. В соответствии с общими механизмами патогенеза этих заболеваний можно наметить следующие одинаковые особенности клинического течения.

**Хроническое течение.** Длительность большинства инфекционно-аллергических заболеваний исчисляется годами и десятилетиями. В качестве примеров можно привести туберкулез, туберкулоидную лепру, бруцеллез, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, актиномикоз, сифилис. Однако могут быть и исключения, например, рожа, эризипелойд.

**Склонность к возникновению латентных форм.** Число лиц, перенесших туберкулез и не знающих ничего об этом, гораздо больше, чем число болеющих клинически выраженными формами. При заражении бруцеллами коровьего типа у 90% и больше инфицированных нет никаких проявлений болезни, хотя возбудитель находится в их организме. В эндемических очагах гистоплазмоза старые очаги в легких обнаруживаются у 67—85% людей, умерших от других причин и никогда не болевших клинически выраженным гистоплазмозом.

При многих хронических инфекциях, несмотря на большую вероятность заражения, мала вероятность заболевания. Например, при длительном семейном контакте с больными лепрой заболевают только 12% контактировавших. Впрочем, из этого правила есть и исключения, например, сифилис.



Относительность иммунитета. Вакцинация БЦЖ создает только относительный иммунитет. При бруцеллезе относительность иммунитета в эксперименте хорошо доказана работами П. А. Вершиловой и других. В клинике бруцеллеза мы описали реинфекцию или суперинфекцию больных, обусловленную тем, что очень большие дозы прорывали существующий иммунитет.

Склонность к внутриклеточному расположению возбудителя. Видимо, эта особенность имеет большое значение для развития сенсibilизации замедленного типа. В качестве примера можно привести токсоплазмоз, висцеральный лейшманиоз, гистоплазмоз, бруцеллез, лепру, туберкулез и т. д. Возможно, что первостепенную роль здесь играет образование L-форм, что уже доказано в отношении бруцеллеза и туберкулеза.

Полиморфизм клиники. Хронические инфекции часто начинаются с какого-либо ограниченного очага (туберкулез, гистоплазмоз, сифилис, кокцидиодомикоз, туляремия, лейшманиоз), но иногда этот «первичный аффект» отсутствует и быстро наступает генерализация (бруцеллез). И в одном и в другом случаях в дальнейшем возможно громадное разнообразие в распространении и локализации поражений: септические, диссеминированные формы, поражения опорно-двигательного аппарата, внутренних органов, эндокринных желез, нервной системы, изолированные или множественные, остро протекающие или хронические.

Периодические рецидивы. Для большинства заболеваний такого типа характерны периоды клинических обострений и затихания процесса, нередко волнообразное течение.

Выраженное влияние факторов внешней среды. Состояние неустойчивого равновесия между микроорганизмом и хозяином приводит к тому, что на течение хронических инфекций могут оказывать большое влияние условия питания, воздействие различного рода метеорологических факторов, травмы и прочие внешние влияния, которые подробнее анализировались нами ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968).

Г. Наслоение на течение основного заболевания аллергических реакций к различным другим аллергенам. Хотя эти реакции и не имеют прямого отношения к патогенезу инфекции, но в жизни зачастую приобретают

первостепенное значение. Сюда относятся, в первую очередь, аллергические реакции на антибиотики, с помощью которых врач пытается купировать инфекцию. Частота и тяжесть этих реакций с годами все время возрастает. Применение с лечебной целью сывороток связано с парентеральным, нередко повторным введением сильнейших аллергенов — животного белка, и не удивительно, что, по данным некоторых авторов, частота сывороточной болезни при назначении противостолбнячной и других сывороток достигает 20—30% и более.

Инфекционные заболевания, особенно коклюш, грипп, микоплазменные пневмонии, легко провоцируют обострение или даже возникновение аллергических заболеваний — бронхиальной астмы, микробных ринитов. Механизмы этого действия могут быть различными: адъювантная активность, повышение чувствительности к гистамину, создание условий для размножения банальной микрофлоры и т. д.

#### **СТЕПЕНЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЕЗНИ**

В эксперименте на морских свинках, мышах и белых крысах, зараженных туберкулезом, обнаруживаются одинаковые закономерности. Вслед за заражением интенсивно идет размножение микобактерий в легких. Через 2—5 нед после заражения развивается сенсibilизация. Во время этой фазы кожные реакции с туберкулином положительны, определение численности микробов в легких дает приблизительно одинаковые результаты, независимо от величины инфицирующей дозы. Перед смертью наблюдается угасание аллергии и интенсивное размножение микробов: по сравнению с периодом сенсibilизации высеваемость из легких увеличивается в 1000 раз.

В клинике туберкулеза высокая общая сенсibilизация характерна для периода первичного заболевания, когда могут возникать гиперергические местные реакции, а также для внелегочных форм туберкулеза. Проявления кожной аллергии при туберкулезе находятся, как правило, в обратном отношении с выраженностью основного патологического процесса. Яркие гиперергические туберкулиновые реакции наблюдаются большей частью при туберкулезных процессах с малыми локаль-

ными явлениями. Давние процессы со значительными поражениями в органах обычно дают незначительные реакции, оживляющиеся в период перехода к выздоровлению и угасающие при ухудшении состояния больных.

Sanetti (1946) приводит следующую градацию степени сенсibilизации при различных клинических формах туберкулеза (вубывающем порядке): туберкулез лимфатических узлов, легкие формы туберкулеза костей и суставов, латентный туберкулез (клинически здоровые), среднетяжелый туберкулез легких, урогенитальный туберкулез, плевриты, перитониты, тяжелый туберкулез легких.

Сказанное подтверждается патологоанатомическими данными. Туберкулезные очаги в легких людей, которые к моменту смерти были высокосенсibilизованы, не содержат или содержат незначительное количество микобактерий, за исключением некротических очагов, отделенных бессосудистым барьером от живой ткани легкого. Наоборот, у пациентов, которые утратили в большей или меньшей мере способность реагировать на туберкулин, легочные очаги содержат большое количество микобактерий.

Аналогичные данные описаны при лепре, кокцидиомикозе, гистоплазмозе, актиномикозе (Н. Д. Беклемишев, 1968).

Возникает вопрос, определяется ли степень аллергической реактивности общей тяжестью заболевания или наоборот, от состояния аллергической реактивности зависит тяжесть заболевания. Мы изучали этот вопрос у больных бруцеллезом (Н. Д. Беклемишев, 1951, 1957).

Было установлено, что в острой стадии бруцеллеза, при высокой температуре, увеличении печени и селезенки, выраженных сдвигах со стороны вегетативной нервной системы, изменениях в крови проба Бюрне, как правило, отрицательна, на внутривенное введение вакцины реакция или умеренная или даже отсутствует. Дело здесь не во времени, необходимом для развития сенсibilизации, так как ранее, когда в нашем распоряжении не было еще антибиотиков, ундулирующая лихорадка у некоторых больных длилась месяцами и все же сенсibilизация не достигала высокой степени.

Мы полагали, что в результате образования в организме больших количеств антигена происходит постоянная десенсibilизация. Однако это можно понимать и

так, что до тех пор, пока не развивается достаточно выраженная ПЧЗТ, организм не в состоянии локализовать инфекционный процесс.

Характерно, что в этой стадии редко встречались поражения аллергического характера: артриты, невриты. Видимо, клиническая симптоматика зависела не от аллергической реакции, а от токсического действия продуктов распада микробов.

Считалось, что с появлением локальных поражений кончается острая стадия бруцеллеза и процесс переходит в подострую или хроническую форму. Местные поражения явно носят аллергический характер, в их основе лежит образование типичных гранулем, вызванных реакцией ПЧЗТ. Гранулемы могут локализоваться в любом органе, любой ткани и соответственно этому развиваются артриты, пери- и параартриты, синовиты, невриты, энцефалиты или миелиты, поражения глаза или уха, печени и эндокарда.

В последние годы острый бруцеллез нередко начинается с локальных поражений (И. Л. Касаткина, Н. Д. Беклемишев, 1976). Это связано с предшествующей сенсibilизацией организма в результате профилактической вакцинации или длительного контакта с минимальными дозами инфекта или мало вирулентными штаммами бруцелл.

Больных хроническим бруцеллезом мы подразделили по степени сенсibilизации на несколько категорий, аналогичных тем, которые различают фтизиатры. Подробно это деление было обосновано ранее, поэтому здесь мы только приводим предлагавшуюся классификацию.

1. Отрицательная ареактивность. Проба Бюрне отрицательна, на внутривенное введение вакцины нет никакой реакции. Отрицательная ареактивность встречалась у больных с крайне тяжелым течением болезни и последующим летальным исходом, но изредка и при удовлетворительном общем состоянии.

2. Положительная ареактивность. Как и при отрицательной ареактивности, аллергическая проба отрицательна, на вакцину больные не реагируют, но клинически очень быстро наступает полное излечение. Мы наблюдали всего несколько таких больных, причем ни в одном случае не были высеяны бруцеллы, так что не можем настаивать на обоснованности включения этой категории в классификацию.

3. Гипореактивность. Проба Бюрне слабо положительна или отрицательна, на введение вакцины слабо выраженная реакция с подъемом температуры до 37,5—38°C.

4. «Нормореактивность». Проба Бюрне положительна или резко положительна, на внутривенное введение вакцины сильная реакция. При повторных введениях вакцины отмечается выраженное снижение чувствительности.

5. Гиперреактивность. Проба Бюрне резко положительна, часто сопровождается общей реакцией. При введении вакцины возникает крайне тяжелая, часто затяжная реакция, без десенсибилизации. Характерным является неудовлетворительный эффект и вакцинотерапии. Данные, посвященные изучению клинической картины хронического бруцеллеза в зависимости от состояния реактивности, приведены ранее (Н. Д. Беклемишев, 1957).

На основании многолетних наблюдений мы можем утверждать, что при бруцеллезе, особенно хроническом, клиническая картина в значительной мере зависит от степени сенсibilизации.

При гипореактивности и ареактивности очень часто течение болезни вялое, без острой стадии, температура с самого начала невысокая, болезнь начинается постепенно, нет ясного момента перехода от состояния здоровья к болезни. Жалобы больных сводятся большей частью к субфебрильной температуре, чувству усталости, неопределенным болям в костях и суставах, головным болям, иногда похудению. Не встречается у таких больных ярко выраженных аллергических артритов, редки невриты, не бывает поражений костей. Клиническое обследование часто не дает никаких отклонений от нормы, иногда обнаруживается только незначительное увеличение печени, реже — селезенки. Обычно наблюдается резко выраженная лейкопения. Титр реакции Райта может быть различным, но чаще он не особенно высок. Из крови в большом проценте случаев высеваются бруцеллы.

Специфическая вакцинотерапия у значительной части этих больных неэффективна, приходится прибегать к общеукрепляющему, стимулирующему лечению. Несмотря на лечение, прогноз в отношении здоровья приходится у многих больных считать сомнительным, состояние декомпенсации или субкомпенсации удерживается годами.

У больных с нормореактивностью картина болезни может быть самой разнообразной. У части больных держится высокая температура. У большого процента наблюдаются артриты, бурситы, спондилиты, невриты. Могут встречаться поражения различных органов: орхиты, энцефалиты, невриты слухового и зрительного нервов, миелиты и т. д. При восстановлении компенсации преобладают жалобы на артралгии и миалгии. Хорошие результаты получаются от специфической вакцинотерапии, и прогноз у больных с нормореактивностью благоприятный, если только не развились какие-либо необратимые изменения.

Больных с гиперреактивностью приходится разделять на две группы. К первой группе относятся очень тяжелые больные, со значительным увеличением печени и селезенки, иногда с поражениями других внутренних органов, с самыми разнообразными аллергическими изменениями со стороны опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Вакцинотерапию эти больные переносят плохо и эффективность ее низкая.

Ко второй группе относятся лица, у которых гиперреактивность сочетается с отчетливой компенсацией процесса, или с латентным течением бруцеллеза. В этих случаях специфическое лечение не только не показано, но даже может спровоцировать обострение болезни.

Представляет интерес зависимость состояния аллергической перестройки от степени компенсации процесса.

Из данных табл. 49 следует, что по мере восстановления компенсации значительно увеличивается процент больных с гиперреактивностью (9—12—18%).

Это та же закономерность, что и при туберкулезе: во время декомпенсации процесса снижается степень сенсибилизации. Растет также с восстановлением компенса-

Таблица 49

Состояние аллергической реактивности у больных (в процентах) при различной степени компенсации хронического бруцеллеза

Степень компенсации	Число больных	Гипореактивность	Нормореактивность	Гиперреактивность
Декомпенсация	413	22	69	9
Субкомпенсация	806	26	62	12
Компенсация	535	28	54	18

ции процент больных со слабой степенью аллергической перестройки. Возможно, что у части больных аллергическая перестройка ослабевает за счет санации, больные обращаются к врачу с различными остаточными явлениями, а диагноз бруцеллеза ставится на основании сохранившихся положительных реакций.

## ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ В СЕНСИБИЛИЗИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ

**Реинфекция и суперинфекция.** Как говорилось выше, иммунитет при большинстве инфекционно-аллергических заболеваний относительный. Возможны три варианта вторичного заражения.

1. Заражение наступает, когда в организме еще есть возбудитель болезни, налицо положительные иммунологические реакции, в частности, аллергическая проба (суперинфекция).

2. Заражение наступает когда в организме уже нет возбудителя, но еще сохранились положительные иммунологические реакции (реинфекция).

3. Заражение происходит, когда возбудителя в организме нет и все реакции уже отрицательны.

Нас особенно интересуют два первых случая, когда заражается организм, не утративший еще сенсibilизации.

Опыты по реинфекции морских свинок, зараженных вирулентным штаммом бруцелл, штаммами различной вирулентности проведены в нашем институте Н. Ф. Зенковой (1962). В ранние сроки инфекции сохранялся относительно прочный иммунитет, суперинфекция маловирулентным штаммом не удавалась вообще, а вирулентным — только в единичных случаях. К концу года у большинства морских свинок данные бактериологического исследования становились отрицательными, но положительные иммунологические реакции (как аллергическая, так и серологическая) сохранялись до двух лет. В этот период (1,5—2 года) иногда удавалось заразить животных слабовирулентным штаммом, а инфекция высоковирулентными штаммами была возможной у большинства животных.

Следовательно, иммунитет при бруцеллезе постепенно угасает, и по мере удаления от сроков заражения все большей становится возможность реинфекции или суперинфекции.

По аналогии с опытами на животных можно думать, что у человека при той или иной степени иммунитета к хроническому инфекционному заболеванию заражение небольшими дозами микробов или вообще не будет проявляться клинически, или вызовет стертые быстро проходящие формы болезни. Конечно, у больного или переболевшего бруцеллезом, туберкулезом такие стертые формы будут расцениваться как «обострение» хронического заболевания.

Это предположение подтверждается нашими наблюдениями. Обследовав свыше 5 тыс. больных бруцеллезом и наблюдая за значительной частью из них в течение нескольких лет в условиях эндемических очагов, мы не наблюдали при «рецидивах» болезни такого своеобразного течения, какое характерно для острого бруцеллеза. Как правило, очередные обострения удается связать с каким-либо вредным внешним воздействием: охлаждением, переутомлением, сопутствующим заболеванием. Обострения могут сопровождаться подъемом температуры до высоких цифр, но в противоположность острому бруцеллезу лихорадка держится недолго, чаще всего несколько дней, после чего наступает снижение температуры до нормы или до субфебрильных цифр. На первый план выступают поражения опорно-двигательного аппарата или периферической нервной системы, большей частью без увеличения селезенки, без характерных для острого бруцеллеза глубоких нарушений функции вегетативной нервной системы. Типичных случаев повторного «острого» по своему течению бруцеллеза у больных, постоянно находящихся в эндемическом очаге, нам наблюдать не приходилось.

В эндемическом очаге или на производстве, связанном с возможностью заражения бруцеллезом, частая реинфекция или суперинфекция малыми дозами бруцелл представляется неизбежной. Можно предположить, что частая реинфекция или суперинфекция дозами возбудителя, недостаточными для прорыва иммунитета, ведет только к усилению последнего при наличии минимальных клинических явлений или вовсе без них.

Совершенно другая картина может возникать при прорыве иммунитета очень большими дозами инфекта. Нами описаны (Н. Д. Беклемишев, 1957) случаи массивного лабораторного заражения лиц, ранее перенесших бруцеллез. Болезнь принимала крайне тяжелый ха-



рактер, протекала с высокой температурой, спутанностью сознания, менингеальными явлениями и настолько нарушенным общим состоянием, что приходилось в первую очередь думать не о бруцеллезе, а о тифах или милиарном туберкулезе. В первые дни заболевания аллергические реакции были положительными, а серологические отрицательными, что также, казалось бы, позволяло отвергнуть диагноз бруцеллеза. Однако из крови были высеяны бруцеллы, в дальнейшем проба Бюрне стала значительно менее интенсивной, зато стали положительными серологические реакции.

Очевидно, что прорыв иммунитета при наличии высокой степени ПЧЗТ приводит к очень интенсивной и длительной общей аллергической реакции, результатом чего и является атипичное начало болезни в сенсibilизированном организме. По мере уменьшения в организме числа микробов, а также в связи с частичной десенсибилизацией вследствие активно протекающей аллергической реакции болезнь постепенно входит в обычное русло, общее состояние улучшается, появляются очаговые поражения аллергического генеза.

Однако не всегда реинфекция даже большими дозами бруцелл приводит к такому тяжелому течению болезни. Мы описали четыре случая реинфекции, наступившей через много лет после первичного заражения у людей, которые не подвергались возможности постоянного заражения малыми дозами бруцелл и у которых ко времени реинфекции иммунологические реакции были отрицательными. У этих больных при реинфекции болезнь протекала приблизительно так же, как и при первичном заражении.

Если судить по данным эксперимента, то при реинфекции сенсibilизация могла бы развиваться скорее. У морских свинок, выздоровевших от туберкулеза и утративших чувствительность к туберкулину, повторное заражение приводило к более быстрому и интенсивному развитию аллергии, чем у животных, впервые зараженных. У больных, повторно заразившихся бруцеллезом, нам не удалось отметить этого явления.

Из изложенного следует, что реинфекция при бруцеллезе, а возможно и при других инфекционно-аллергических заболеваниях, может наблюдаться при сохранении иммунологических реакций вследствие прорыва иммунитета большими дозами инфекта или при заражении

обычными дозами бруцелл после угасания всех реакций. В первом случае, из-за внедрения больших доз инфекта в сенсibilизированный организм, болезнь может протекать очень тяжело, с высокой температурой, с выраженными аллергическими поражениями. Во втором случае болезнь течет «на общих основаниях», как и у больных, не встречавшихся ранее с инфекцией. Нередко при первом и втором заражении наблюдается почти одинаковое течение болезни у одного и того же больного.

### **ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЛЬНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ**

Профилактические прививки живыми ослабленными вакцинами против туберкулеза, туляремии, чумы и других инфекций вызывают, наряду с развитием иммунитета, также и сенсibilизацию. Возникает вопрос, в какой степени такая сенсibilизация вакциной влияет на клиническую картину болезни в случае прорыва иммунитета.

В эксперименте на животных сенсibilизация нарастает параллельно развитию иммунитета. Поэтому чаще всего при повторном инфицировании болезнь не развивается. Однако в отдельных случаях может развиваться гиперергическая реакция с образованием гранулем, с картиной менингоэнцефалита. Даже при инфицировании вирулентной культурой *B. melitensis* и реинфекции с помощью вакцинного штамма В-19 у морских свинок гистологически обнаруживаются более тяжелые поражения, чем при заражении только вирулентными бруцеллами. Особенно четко выявляется патология при 2—3-кратном заражении вакцинированных животных: несмотря на нарастающую сенсibilизацию наступает прорыв иммунитета и развивается тяжелая картина болезни. Такое многократное инфицирование постоянно грозит людям, профессионально подверженным возможности заражения.

Течение бруцеллеза при заражении вакцинированных изучалось в нашей клинике Х. А. Касымовой (1962) в период, когда у непривитых часто встречались тяжелые, острые формы бруцеллеза.

Клиническое течение у привитых было более легким, температура ниже, в меньшей степени вовлекались в процесс печень, селезенка, лимфатические узлы. В то же

время из-за предшествующей сенсibilизации организма больше наблюдалось местных поражений нервной системы и опорно-двигательного аппарата. У двух из 50 больных развились явления энцефалита и базального арахноидита, у одного — спондилит, у 5 мужчин возник орхит. Поражения опорно-двигательного аппарата возникали в значительно более ранние сроки.

В последние годы на фоне преобладания более легких случаев бруцеллеза и нарастания степени сенсibilизации соотношение тяжести заболевания у привитых и непривитых больных изменилось. Так, по нашим данным (И. Л. Касаткина, Н. Д. Беклемишев, 1976), из 1224 больных, обследованных в стационаре, 80 человек были привиты однократно и 46 многократно (2—5 раз). На этом контингенте не подтвердилось мнение о более мягком и доброкачественном течении бруцеллеза у привитых. Так, среди непривитых острый бруцеллез встречается только в 4,2%, много было первично хронических заболеваний. Среди однократно привитых с острым бруцеллезом было 13,8%, среди многократно — 10,8%. Конечно, дело не в том, что прививки способствуют острому течению, а в том, что прививают тех людей, которые подвергаются наибольшей опасности заражения, в частности, большими дозами, способными привести к прорыву иммунитета.

Характер течения заболевания также был более тяжелым у привитых. Самое неблагоприятное течение — постоянно прогрессирующее — чаще всего отмечалось в группе многократно привитых — в 30,4%, по всем другим группам — в 22,6%. Течение по типу частых рецидивов отмечалось также чаще среди привитых. Локальные поражения наблюдались у непривитых в 59,4%, у однократно привитых — в 41,2% и чаще всего у многократно привитых — в 65,2%. Распределение больных по состоянию аллергической реактивности приведено в табл. 50.

Конечно, из приводимых данных нельзя делать никаких эпидемиологических выводов, так как повторяем, что вакцинированные и непривитые находились в совершенно различных условиях в отношении возможности заражения. Однако можно считать, что на фоне сенсibilизации, вызванной прививками живой вакциной, болезнь далеко не всегда протекает более мягко. В тех случаях, когда наступает прорыв иммунитета большими дозами

## Профилактическая вакцинация и степень аллергической перестройки

Группы больных	Число больных	Реактивность (число больных, в %)			
		ауреактив-ность	гипореак-тивность	нормореак-тивность	гиперреак-тивность
Не вакцинирован-ные	1098	8,7	12,1	54,3	24,7
Однократно вакци-нированные	80	5,0	7,5	61,2	26,3
Множественно вак-цинированные	46	0	10,9	56,5	32,6

инфекта, аналогично тому что выше говорилось о реинфекции, болезнь может носить тяжелый характер с острым началом, аллергическими поражениями центральной нервной системы, органов опоры и движения.

#### АЛЛЕРГИЯ ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Литература о роли аллергии в патогенезе и о возможностях диагностического использования аллергических тестов при отдельных инфекциях чрезвычайно обширна. Сводные данные отчасти приводились нами ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968), имеются в монографии И. Л. Богданова (1974) и во многих других работах. В связи с этим здесь мы приведем только результаты наблюдений наших сотрудников, не нашедшие еще широко освещения в литературе.

Микоплазменные пневмонии. Из-за внутриклеточного расположения микоплазм есть все основания предполагать, что они должны обладать ярко выраженными сенсибилизирующими свойствами. В связи с этим в нашем институте М. С. Байжомартов с соавт. (1975) предприняли попытку более глубокого изучения аллергии при микоплазменной инфекции.

Эпидемиологические аспекты и клинико-лабораторная диагностика инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, были разработаны достаточно подробно (В. Д. Тимаков, Г. Я. Каган, 1973, и др.). Патогенез заболевания и природа иммунного ответа при микоплазменной инфекции были изучены, в основном, на экспериментальных жи-

вотных (хомяки, хлопковые крысы). При этом было установлено, что гистопатология поражений легких инфицированных животных имеет такую же картину, как и при секционных случаях и характеризуется перибронхиальной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. Кроме того, парентеральная иммунизация хомяков убитой *M. рneumoniae*, при которой наблюдается индукция высокого уровня сывороточных антител, не предохраняет животных от развития пневмонии при реинфекции живыми микоплазмами. В свете этих данных особое внимание исследователей было обращено на важную роль в патогенезе микоплазменных пневмоний клеточных факторов иммунитета и, в частности, специфической сенсибилизации организма по типу ПЧЗТ.

Исследования, касающиеся разработки иммуноаллергических аспектов патогенеза микоплазменной инфекции, впервые были выполнены М. С. Байжомартовым на морских свинках и в клинике на больных острыми и хроническими пневмониями. Было установлено, что 3-недельные морские свинки чувствительны к интраназальному заражению микоплазмами и могут быть использованы как удобная модель в изучении вопросов аллергии.

В различные интервалы времени (7, 14, 21, 30-й день после заражения) у животных определяли показатели сероконверсии (РСК), размножения возбудителя в легких, морфологическую картину поражения респираторного тракта, а также динамику ПЧЗТ по кожно-аллергическим пробам, реакциям трансформации лимфоцитов (РБТЛ) и торможения миграции сенсибилизированных лейкоцитов (РТМЛ). Иммунологические тесты на животных ставили с антигеном микоплазм, выращенных на среде, гетерологичной по отношению среды для культивирования инфекта. В качестве антигенов *M. рneumoniae* для постановки тестов использовали: полный антиген, его ультразвуковой лизат в виде надосадочной суспензии и осадка. Развитие микоплазменной инфекции и индукция гуморального иммунитета у животных подтверждались размножением *M. рneumoniae* в респираторном тракте, а также выработкой КС-антител, достигающей максимальных показателей (1:80) через 3 нед. Начиная с 7—10-го дня после инфицирования у морских свинок обнаружена активная специфическая перестройка в системе клеточного иммунитета. Во-первых, об этом свидетельствовала картина морфологических изменений в

бронхолегочном аппарате: распространенная продуктивно-инфильтративная реакция в интерстициальной ткани с формированием гранулем из ретикулярно-макрофагальных клеточных элементов, лимфоцитов и единичных гигантских клеток; перибронхиально мелкие очаговые скопления из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов; некробиоз трахеобронхиального эпителия при наличии возбудителя внутри- и внеклеточно. Во-вторых, у инфицированных свинок сенсibilизированные лейкоциты проявляют специфическую активность *in vitro* при взаимодействии с антигеном *M. рneumoniae*. В табл. 51

Таблица 51

Клеточные реакции иммунитета при экспериментальной микоплазменной инфекции у морских свинок

Антигены	Конечная концентрация белка, мкг	Показатели клеточных тестов		
		кожная проба	РБТЛ, %	РТМЛ
Полный	50	+	16,2	0,7
УЗ — осадок	35	+	6,7	0,7
УЗ — надосадок	40	+	12,5	0,8

представлены результаты постановки клеточных реакций иммунитета на 21-й день инфекции. Кожно-аллергические реакции замедленного типа наблюдались при внутрикожном введении животным полного антигена, осадка и надосадка ультразвукового лизата. Размеры кожной инфильтрации достигали в среднем  $5 \times 10$  мм.

Показатели реакции трансформации лимфоцитов у зараженных свинок колебались в пределах 6—20% и имели тенденцию к нарастанию на 21—30-й день. При этом РБТЛ идет, в основном по макрофагальному типу. Антигены, показывающие активность в кожных пробах, также тормозили миграцию сенсibilизированных лейкоцитов инфицированных свинок.

Таким образом, специфические реакции клеточной гиперчувствительности, развивающиеся при экспериментальной микоплазменной инфекции, могут быть обнаружены с помощью кожных проб, РБТЛ, РТМЛ как с полным антигеном *M. рneumoniae*, так и его ультразвуковым лизатом.

На основании полученных экспериментальных данных было предпринято изучение возможности использования иммунологических тестов в клинике. В этом плане особое внимание было уделено разработке и получению очищенного безвредного антигена *M. pneumoniae*, специфичного в кожно-аллергических диагностических пробах. Для этого М. С. Байжомартовым была разработана бульонная питательная среда для выращивания *M. pneumoniae*, в составе которой отсутствовали гетерологичные и аллергенные для человека белковые компоненты. Антиген *M. pneumoniae*, выращенный на указанной среде, при взаимодействии с сенсibilизированными лейкоцитами и в кожно-аллергических пробах выявляет только специфические реакции клеточного иммунитета при естественной микоплазменной инфекции. В кожной пробе на больных использовали антиген микоплазм, очищенный через миллипоровый фильтр (0,45 мкм) и прогретый при 56°C в течение 30 мин, с конечной концентрацией белка 20 мкг/мл.

Анализ данных иммунологического обследования 87 больных острыми пневмониями в возрасте 18—23 лет показал следующее: микоплазменная этиология заболевания по сероконверсии установлена у 35 больных (35,9%), реакция повреждения нейтрофилов была положительной у 30 из 45, реакция трансформации лимфоцитов — у 12 из 32, а кожно-аллергические пробы — у 12 из 20 обследованных больных. РПН была положительной, начиная с первой недели заболевания, и ее показатели колебались в пределах 20—35%. Результаты РБТЛ у больных пневмониями были выше, чем показатели спонтанной трансформации лимфоцитов. При этом в препаратах наблюдали трансформацию как по бластному, так и макрофагальному типу. Показатели ее нарастали от 9% в начале заболевания до 25% ко 2—3-й неделе. Следует отметить, что положительные РПН и РБТЛ отмечались, в основном, у больных с положительной сероконверсией к *M. pneumoniae*. Кожно-аллергические реакции замедленного типа обнаружены у больных микоплазменной пневмонией, начиная с конца первой недели заболевания. У здоровых лиц (10 человек) не было никаких реакций на внутрикожное введение той же концентрации антигена и тест-контрольной жидкости (среды выращивания микоплазмы). У больных микоплазменной пневмонией кожные реакции через 24—48 ч

проявляются в виде гиперемии с инфильтратом размером в среднем  $10 \times 15$  мм. У всех больных с положительной кожно-аллергической пробой в момент постановки теста обнаружены очаговые поражения легких, а ретро-специивно — КС-антитела в титрах 1:40—1:80.

Таким образом, результаты исследований М. С. Байжомартова с соавт. свидетельствуют о том, что иммунологические тесты, основанные на выявлении реакций клеточной гиперчувствительности, могут быть успешно использованы для диагностики естественной инфекции, вызванной *M. pneumoniae*. Особо следует отметить высокую специфичность РПН и кожной пробы с антигеном *M. pneumoniae*. Нам представляется перспективной и имеющей практическое значение постановка кожно-аллергических проб с очищенным антигеном микоплазмы как быстрого метода ранней дифференциальной диагностики микоплазменных пневмоний.

Для аллерголога микоплазменные инфекции представляют особый интерес ввиду возможности участия в ее патогенезе ПЧНТ. У скота, привитого против микоплазменной плевропневмонии, обнаруживались в зависимости от вида использованного аллергена положительные кожные пробы как замедленного, так и немедленного типов. М. С. Байжомартов с соавт. обнаружили на модели инфекции у морских свинок, что внутривенное введение аллергена микоплазм не вызывало анафилактического шока, но кишечник таких животных реагировал на антиген отчетливым спазмом с последующей полной десенсибилизацией, т. е. по немедленному типу. С этим перекликаются клинические наблюдения Я. П. Грискина, М. С. Байжомартова с соавт. (1973), обнаруживших при функциональном исследовании легких у 80,7% больных явления скрытого бронхоспазма. Даже после лечения (средний срок 24 дня) у 40 из 109 больных показатели бронхиальной проходимости оставались нарушенными. Значительную частоту разнообразных высыпаний аллергического характера у больных с микоплазменной инфекцией наблюдали Д. М. Злыдников с соавт. (1975) и др.

Ниже (раздел «Хронические пневмонии») приводятся данные о высоком проценте положительных результатов аллергологических проб *in vitro* с микоплазменным антигеном у больных пневмониями. Все это указывает на необходимость дальнейшего интенсивного изучения роли



микоплазм в патогенезе хронических пневмоний и инфекционно-аллергической бронхиальной астмы.

Грипп. Сведения литературы о возможной персистенции вируса гриппа *in vitro* указывают на целесообразность поисков данных о персистенции гриппозной инфекции *in vivo* и связанного с ней состояния гиперчувствительности. Кардинальный нерешенный вопрос эпидемиологии гриппа — локализация инфекта в межэпидемический период и условия формирования новых антигенных вариантов — также является основанием для изучения сенсибилизирующей активности вируса гриппа в условиях эксперимента и клиники. Среди большого числа случаев инфекционно-аллергических заболеваний органов дыхания, этиология которых неизвестна, значительную долю могли бы составлять заболевания, обусловленные вирусом гриппа.

По нашей рекомендации Н. Л. Черетенко предприняла исследования, целью которых были методические разработки для изучения характера и закономерностей гиперчувствительности к антигенам вируса гриппа (экспериментальные модели, специфический тест-аллерген, испытание тестов, разработанных для бактериальных и других аллергенов), а также выявление роли вируса гриппа в этиологии хронических пневмоний средствами иммунологии и аллергологии.

В работе использованы музейные штаммы вируса гриппа А (Англия) 42/72, А (Виктория) 35/72, А (Порт Чалмерс) 73, А0 (PR—8) 34, В<sub>400</sub>, вакцинные штаммы А2 и В, а также эпидемический вариант А (Алма-Ата) 75.

Классический объект для исследований в экспериментальной аллергологии — морские свинки — оказались пригодны и для изучения ПЧ к антигенам вируса гриппа. ПЧЗТ развивалась у морских свинок после парентеральной сенсибилизации «полным» вирусным антигеном, то есть взвесью очищенных от компонентов аллантоисной жидкости вирусных частиц, а также в результате введения растворимого типоспецифического антигена вируса гриппа. Положительные кожные пробы по замедленному типу в ответ на введение 0,1 мл антигена выявлялись после 21-го дня от начала сенсибилизации и оставались положительными до 4 мес (срок наблюдения).

Заражение морских свинок вирусом гриппа серотипов А2, А0 и В также сопровождалось развитием ПЧЗТ,

о чем свидетельствовал характер кожных проб и общей замедленной аллергической реакции, а также отрицательный феномен Овери. В связи со слабой чувствительностью морских свинок к заражению вирусом гриппа исследуемые штаммы предварительно однократно пассировали через организм свинок.

Учитывая чувствительность тканей белых мышей к вирусу гриппа и удобство работы с ними, Н. Л. Черетенко испытала белых мышей как объект для изучения аллергенных свойств вируса гриппа и его основных антигенных компонентов. При этом использована модифицированная РБТЛ перитонеального экссудата иммунных белых мышей под действием антигенов вируса гриппа.

Сравнительное изучение сенсибилизирующей активности штаммов вируса гриппа, различных по биологическим свойствам (ингибиторочувствительные и ингибиторорезистентные варианты вируса гриппа А2), а также перекрестной гиперчувствительности при инфицировании штаммами разных серотипов и антигенных вариантов, позволило сделать ряд выводов, имеющих определенное эпидемиологическое значение: а) ингибиторочувствительный эпидемический вариант вируса гриппа А2 проявлял большую иммуногенную и сенсибилизирующую активность, чем ингибиторорезистентный вакцинный вариант; б) данные о развитии перекрестной ПЧ в эксперименте позволили предположить возможность развития ПЧ к эпидемическим вариантам вируса гриппа у людей в результате массовой ежегодной вакцинации; в) общность антигенных свойств вариантов вируса гриппа А и серотипов А и В, выявленная в иммуно-аллергологических исследованиях, позволила рекомендовать для диагностики ПЧ к вирусу гриппа один общий антиген, что может иметь значение при эпидемиологических и клинических исследованиях; г) типоспецифический растворимый антиген вируса гриппа А и В проявил себя как активный специфический аллерген для выявления ПЧЗТ в кожно-аллергических реакциях, в реакции бласттрансформации, в общей замедленной аллергической реакции.

При изучении экспериментальной инфекции особое внимание было уделено длительности сохранения вируса в организме морских свинок. Реинфекция была возможна на 7, 9, 12-й день после заражения вирусом гриппа А (Порт Чалмерс) 73, А(Англия)42/72, А(Викто-

рия) 35/72, что свидетельствовало о наличии инфекции. Спустя 4 мес из легких трех (из 13) животных, у которых сохранились положительные кожно-аллергические пробы, удалось реизолировать вирус гриппа, что свидетельствовало о затяжном течении инфекции.

Испытанный в эксперименте тест-аллерген был применен при обследовании 250 больных пневмонией, из которых у 158 заболевание имело хроническую форму с периодическими обострениями в течение 1974—1976 гг. (табл. 52). Результаты реакции повреждения нейтрофилов, реакции бласттрансформации лимфоцитов и реакции торможения миграции макрофагов свидетельствуют о наличии сенсибилизации к вирусу гриппа у 32,7—53% обследованных с острой и у 32—70% больных хронической пневмонией. Содержание IgM-антител свидетельствует о свежем инфицировании 22—58% обследованных, в зависимости от периода обследования. Содержание антител у преобладающего числа обследованных соответствует иммунному фону населения к гриппу.

В то же время наличие IgG-антител в титрах, превосходящих анамнестический уровень (выше, чем 1:80) в сыворотке крови острого периода, может свидетельствовать об активности инфекционного процесса, то есть о наличии хронической вирусной инфекции. Характерно, что IgG-антитела в высоких титрах значительно чаще выявлялись при обострении хронической пневмонии, чем при острой пневмонии (22—34% и 7—9% соответственно). По этому признаку рекомендуют диагностировать хронические пневмонии гриппозной этиологии.

Если удастся подтвердить эти данные в дальнейшем, то выявление больных хронической гриппозной инфекцией имело бы большое практическое значение, так как такие больные представляют собой резервуар инфекции в период ремиссии и возможный ее источник в период обострения. Дифференциация свежего заражения от персистенции гриппозной инфекции расширяет возможности этиопатогенетического лечения больных хроническими неспецифическими бронхолегочными заболеваниями.

Хронические пневмонии. Хронические воспалительные очаги в легких бактериальной или грибковой этиологии должны приводить к сенсибилизации организма. Эти вопросы интенсивно изучаются педиатрами в институте пульмонологии в Ленинграде (Г. Б. Федосеев, 1975, и др.) и в других учреждениях.

Таблица 52

Показатели клеточного и гуморального иммунитета к антигенам вируса гриппа А и Б у больных острой и хронической пневмонией (% положительных реакций)

Период исследования	Характер пневмонии	Число обследо- ванных	РПН	РБТЛ	РТММ	IgM-анти- тела	IgG-анти- тела	IgG-антитела в титрах 1 : 160—1 : 1280
VIII—XII—1974	Хроническая	38	32	—	—	34	66	34
I—II—1975	Острая	60	32,7	—	—	37	63	7
IV—V—1975	Хроническая	56	32,7	—	—	58	62	22
IX—XI—1975	»	37	27,1	—	—	43	57	27
III—IV—1976	Острая	32	—	53	21,7	22	78	9
	Хроническая	27	—	57	70	22	78	22

Примечание. РПН — реакция поврежденная нейтрофилов, РБТЛ — реакция бласттрансформации лимфоцитов, РТММ — реакция торможения миграции макрофагов.

Нам казалось весьма перспективным применение методов иммунотерапии у больных с хроническими процессами, с микробной флорой, устойчивой ко многим антибиотикам. Однако точное определение этиологии пневмонии у каждого больного затруднительно.

Ранее нами (Н. Д. Беклемишев, 1968) приводились данные о высеваемости микробов из мокроты больных. На первом месте оказался патогенный стафилококк, затем шли зеленающий стрептококк, гемолитический стрептококк, энтерококк, кишечная палочка и др. Пневмококк выделен менее чем в 7% случаев. Как правило, от больного выделялось несколько различных микробов.

Результаты посевов плохо коррелировали с иммунологическими тестами, что и естественно, так как многими авторами подчеркивалось, что только при взятии мазков из бронхов при бронхоскопии можно исключить попадание микробов из верхних дыхательных путей и полости рта. Однако и при посевах из бронхов тоже нет полной уверенности, что удалось выделить именно «виновный» микроорганизм.

При использовании для постановки кожных аллергических проб аллергенов производства Казанского института эпидемиологии и микробиологии у больных получился очень высокий процент положительных результатов: 82 — со стрептококком гемолитическим, 60—70 — со стафилококком и кишечной палочкой. Иммунологические тесты *in vitro* также в большом проценте случаев были положительны (данные И. Л. Касаткиной с сотр.), что видно из табл. 53.

Таблица 53

Иммунологические реакции у больных хронической пневмонией  
(% положительных реакций)

Антиген	Реакция		
	РБТЛ	РТММ	РПН
Стафилококковый	25	42,3	54,6
Стрептококковый	40	31,6	43,3
Пневмококковый	42		54,4
Вирус гриппа А	36,3	56,6	30,8
» » В	44,4	45,0	26,2
М. pneumoniae	36,3	24,1	40,5
Легочный	25		55,6

Очевидно, что в этиологии хронической пневмонии могут участвовать одновременно несколько микробов. В то же время, если провести аналогию с результатами провокационных проб при бронхиальной астме, то не меньше половины положительных результатов аллергологических тестов должны быть «ложно положительными», т. е. сенсибилизация доказывает прошлый контакт с возбудителем, но не его активную роль в данное время, причем этот прошлый контакт может и не иметь никакого отношения к легким. Поскольку для пневмоний не разработаны провокационные пробы, то аллергологические тесты не могут служить основанием для установления этиологии заболевания и для использования иммунотерапии, за исключением, возможно, тех случаев, когда хорошо совпадают результаты посевов флоры, полученной из бронхов, и аллергологических реакций.

**Эризипеллоид.** Эризипеллоид или свиная рожа — заболевание, вызываемое *Erysipelothrix rhusopathiae*. Эризипеллоид привлекает внимание аллергологов в связи с тем, что различные авторы, изучавшие полиморфную клиническую картину заболевания у животных, подчеркивают аллергизирующее действие возбудителя, вызывающего воспаление, протекающее по гиперергическому типу. В связи с этим мы сочли целесообразным более углубленно изучить состояние аллергии и иммунитета при эризипеллоиде. Наблюдения проведены сотрудниками лаборатории эризипеллоида Ж. А. Сатыбалдиевой и И. В. Герасименко.

Клиника заболевания изучена у 96 больных. Клиническая картина соответствовала описанной в литературе. У 72 человек была кожная форма с локализацией на руках, у одного — буллезная и у 23 — кожно-суставная. Упомянутых в литературе ангиоэритезных, генерализованных форм мы не встретили. Микротравма предшествовала эризипеллоиду у 91 человека. Инкубационный период составлял от 1 сут до 6—7 дней, но чаще всего (у 74% больных) воспалительный процесс возникал на 2—3-е сутки после травмы. Воспаление кожи с четкими границами, напоминающее рожу, но обычно менее интенсивное, возникнув на одном из пальцев, у части больных, имело тенденцию к распространению, захватывая соседние пальцы, ладонь и кисть. Субъективные ощущения в виде болей, чувства жжения были более выражены на 3-й день заболевания, в дальнейшем постепенно уменьшались. Длительность заболевания (при лечении антибиотиками) составляла от 4—5 дней до 2—3 нед.

При кожно-суставной форме чаще всего поражались межфаланговые суставы одного, реже 2 пальцев кисти. Воспаление сопровождалось веретенообразным утолщением в области межфалангового сустава, резкой болезненностью, особенно в ночное время. Бо-

лезненность сохранялась в течение двух недель и после исчезновения внешних проявлений воспаления.

Общее состояние, как правило, оставалось хорошим, лишь у 15 больных температура повышалась в пределах до  $37,7^{\circ}\text{C}$  при более распространенных кожно-суставных формах.

Обострения процесса во время лечения отмечены у 11 больных. Обострения были связаны с влажным охлаждением рук, с несоблюдением фиксации пораженной конечности. 5 больных перенесли повторное заболевание в сроки до года после выздоровления. Во всех случаях налицо были микротравмы, поэтому повторение заболевания следует расценивать как реинфекцию.

В эксперименте была выяснена возможность получения модели ПЧЗТ к эризипелотриксам. Морским свинкам вводили однократно в подушечки лапок  $4 \times 10^9$  убитых нагреванием бактерий в смеси с неполным адьювантом Фрейнда. Использовались два штамма: вирулентный или авирулентный. На интактных животных были отработаны рабочие дозы аллергенов для кожных проб, которые составили  $10^{10}$  микробных тел корпускулярного аллергена или 10 мкг по белку аллергена, приготовленного по методу Андо—Вержиковского.

Аллергологические исследования проведены на 30—35, 60—65, 90—95-й дни после сенсibilизации. Во все сроки оказались положительными кожные пробы, реакции ТМЛ, РБТЛ с тремя видами аллергенов — корпускулярным, по Андо—Вержиковскому и озвученным. В ответ на внутривенное введение специфической вакцины развивалась типичная общая аллергическая реакция с повышением температуры тела на  $1,2—1,8^{\circ}\text{C}$ . Результаты реакции дегрануляции тучных клеток крысы и РПКА были отрицательными во все сроки исследования, что говорит об отсутствии наслоения ПЧНТ.

Таким образом, в эксперименте получена модель отчетливо выраженной ПЧЗТ к эризипелотриксам. Клиническая картина болезни с воспалением кожи по гиперергическому типу, вовлечением в процесс суставов, частыми обострениями под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, с отсутствием стойкого иммунитета позволяет отнести эризипелоид у человека к инфекционно-аллергическим заболеваниям. Однако требуют дальнейшего выяснения причины развития заболевания в очень короткие сроки после инфицирования, когда еще не должна развиваться ПЧЗТ.

Р о ж а. Бурное начало, типичное гиперергическое воспаление, нередко рецидивирующее течение, положительные результаты аллергических проб дают все основания

для того, чтобы отнести рожу к инфекционно-аллергическим заболеваниям (И. Л. Богданов, 1974). Несмотря на относительно хорошую изученность вопроса, нас интересовали взаимосвязь аллергии и иммунитета при роже с точки зрения возможности прогноза заболевания и предупреждения рецидивов. Соответствующие наблюдения проведены Г. Ж. Туркпенбаевой (1976).

Исследования проведены у 205 больных, из которых часть наблюдалась в катамнезе. Параллельно изучались состояние сенсibilизации по кожным пробам и по РБТЛ, показателя фагоцитоза и титры противострептококковых антител.

Оказалось, что как и при других инфекционно-аллергических заболеваниях, титры антител соответствовали тяжести течения, но не отражали напряженности иммунитета. Например, титр АСЛ-О при первичной эритематозной роже составил  $253 \pm 14$ , при буллезной —  $354 \pm 25$ , при рецидивирующих формах соответственно  $440 \pm 30$  и  $533 \pm 24$ .

Кожные аллергические пробы были положительными у большинства больных независимо от формы заболевания, но при эритематозной форме несколько чаще, чем при буллезной наблюдались отрицательные результаты (12,8 и 6,9%, соответственно). Результаты кожных проб зависели от сроков постановки. Так, если у 60% больных первичной рожей с 1 по 3 сут кожные пробы были отрицательные, то на 8—10-е сутки отрицательных проб не было. РБТЛ претерпевала выраженные изменения в динамике процесса: в первые дни болезни ее показатели были низкими ( $1,0 \pm 0,1$  бластных клеток), нарастая к 6-му дню до  $9,7 \pm 1,4\%$ . В дальнейшем происходило постепенное снижение процента бластных клеток.

Наиболее надежным показателем иммунитета оказался фагоцитоз: его показатели были обратно пропорциональны тяжести течения. Например, при первичной эритематозной роже индекс переваривания составил в среднем  $12,1 \pm 1,0$ , при буллезной —  $8,9 \pm 1,3$ , у больных с рецидивирующим течением соответственно  $7,8 \pm 1,1$  и  $5,0 \pm 1,0$ .

На основе наблюдения всех показателей в динамике и сопоставления их с катамнестическими данными удалось выявить некоторые закономерности.

Наиболее благоприятным в прогностическом отношении оказалось снижение в процессе заболевания кожных



аллергических проб и уровня бласттрансформации с одновременным повышением показателей фагоцитоза. Видимо, такое отношение отражает угасание инфекции на фоне высокого иммунитета.

Несколько менее благоприятным оказалось нарастание показателей фагоцитоза при одновременном повышении уровня сенсибилизации. Это можно трактовать как персистирование инфекции при хорошей защитной реакции организма.

Наиболее сомнительным был прогноз в случаях, когда нарастал процент трансформированных лимфоцитов, увеличивалась интенсивность кожных проб и снижались показатели фагоцитоза. Персистирование возбудителя при одновременном снижении основных показателей иммунитета часто заканчивалось нагноительными процессами или рецидивами болезни.

У части больных наблюдалось одновременное снижение всех изучавшихся показателей. Это можно трактовать или как полную санацию, или же наоборот, как подавление всех иммунологических реакций. Действительно, у таких больных нагноения и рецидивы наблюдались чаще, чем в первых двух группах, но реже, чем в третьей.

Г. Ж. Туркпенбаева предприняла попытку коррекции иммунологического ответа организма с помощью вакцинаотерапии. Больным с рецидивирующей рожей, наряду с пенициллином, применялась стрептококковая вакцина производства Киевского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии, паразитологии. Вакцину вводили со 2—3-го дня нормальной или субфебрильной температуры внутривенно, трехкратно, в дозах  $10^8$ — $4 \times 10^8$  микробных тел. Интервал между введениями вакцины составлял 3—4 дня.

При наблюдении в катамнезе из 26 больных, получивших вакцину, рецидивы на протяжении года отмечены у двух. Из 24 больных контрольной группы, леченных как обычно пенициллином, рецидивы наблюдались у 10. Конечно, более чем пятикратное снижение частоты рецидивов после трех инъекций вакцины нельзя связывать с десенсибилизацией, а можно объяснить только повышением иммунитета.

## ГЛАВА 8

# АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ МИКРОБНОЙ ЭТИОЛОГИИ

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Вопросы этиологии, диагностики, клиники и лечения бронхиальной астмы широко освещены в многочисленных отечественных и зарубежных монографиях, опубликованных за последнее десятилетие, что избавляет нас от необходимости систематического изложения всех этих данных.

Столь большой интерес к бронхиальной астме объясняется ее широкой распространенностью, тяжестью, длительностью течения, большим социально-экономическим ущербом, который болезнь наносит обществу.

В СССР заболеваемость наиболее высока на западе страны, достигая 7,2—5,3 на 1000 населения, постепенно падает к востоку, наиболее низка в северных районах и в горных местностях (А. Д. Адо, А. В. Богова, 1971).

В Алма-Ате, по нашим данным (Р. И. Семенова, 1971), заболеваемость по данным обращаемости у взрослых составила 1,5 на 1000. Однако оказалось, что за 15 лет удельный вес больных астмой среди госпитализируемых в стационары увеличился в два с половиной раза. В литературе есть данные об увеличении заболеваемости астмой за 15—20 лет в 3—4 раза (в Москве, Томске и др.).

По классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова, бронхиальная астма делится на atopическую, вызываемую вдыхаемыми внешними аллергенами, и инфекционно-аллергическую. Atopическая астма чаще встречается у детей, с возрастом начинает преобладать инфекционно-аллергическая форма, достигая у взрослых, по данным многих авторов, 70—80 и даже 97%. Мы изучали этиологическую структуру бронхиальной астмы в Алма-Ате с помощью кожных проб и провокационных тестов (табл. 54).

Таким образом, только у 13,5% больных удалось доказать, что микробы не являются этиологическим фактором. Чаще всего встречалась повышенная чувстви-

## Этиология бронхиальной астмы

Этиология	Число больных	
	абс.	%
Бактериальная	534	62,8
Бактериальная+атопическая	204	23,7
Атопическая	116	13,5
Всего . . .	854	100

ность замедленного типа к стрептококку гемолитическому, к белому стафилококку, реже к антигенам нейссерии, кишечной палочки, кандиды. Кожные пробы по немедленному типу отмечались менее, чем у 10% больных, однако и в этих случаях, как правило, через 24 ч появлялись более отчетливые аллергические реакции замедленного типа.

Считается, что в основе механизма нарушения проходимости бронхов при астме лежит реакция антиген — антитело немедленного типа, сопровождающаяся выделением медиаторов. В результате характерной для больных бронхиальной астмой блокады адренергических рецепторов легких медиаторы, в первую очередь гистамин, вызывают избирательный спазм гладких мышц бронхов. Однако при аллергических реакциях замедленного типа медиаторы, в том числе и гистамин, играют второстепенную роль. Каков же тогда механизм спазма бронхов при вызванной микробами инфекционно-аллергической астме, протекающей с повышенной чувствительностью замедленного типа? Вопрос этот весьма важен с практической точки зрения, так как может определять врачебную тактику.

Прежде всего встал вопрос о том, достаточно ли наличия ПЧЗТ и контакта с аллергеном для того, чтобы вызвать бронхоспазм. Мы проверяли этот вопрос в опытах на изолированных легких кроликов (Т. Н. Нурпеи-сов, 1972). Поскольку длительность опыта *in vitro*, как оказалось, не может превышать 2—2½ ч (так как развивается отек легочной ткани), то наряду с острыми опытами применяли методику, заключающуюся во внутривенном введении сенсibilизированным кроликам ан-

тигенов с забоем и изучением состояния легких через 7 и через 24 ч. В контрольных опытах с сенсibilизацией немедленного типа к лошадиной сыворотке было показано, что при разрешающем введении аллергена в легочную артерию развивается выраженный спазм сосудов и бронхов.

В основных опытах на моделях ПЧЗТ к бруцеллезному и туберкулезному антигенам бронхи изолированных легких не реагировали сокращением ни на бруцеллезную вакцину (корпускулярный антиген), ни на PPD (лизированный антиген). При наблюдении через 7 и через 24 ч после введения антигенов состояние бронхов и сосудов у подопытных животных было таким же, как и у контрольных, получивших внутривенно те же дозы антигенов. Однако растворимый бруцеллезный антиген вызвал спазм бронхов и сокращение сосудов, протекавшие по «анафилактическому» типу, с увеличением содержания гистамина в оттекающей от легких жидкости.

Тот же вопрос проверялся нами и в клинике. У 23 больных бруцеллезом, леченных внутривенным введением вакцины, определялось функциональное состояние бронхов. Оказалось, что даже на высоте тяжелой вакцинной реакции с подъемом температуры тела до 39°C и выше никакого бронхоспазма не отмечается. Следует отметить, что бронхоспазм отсутствовал не только при введении вакцины, представляющей собой корпускулярный аллерген, но и при внутривенном введении бруцеллина (Н. Д. Беклемишев, 1951).

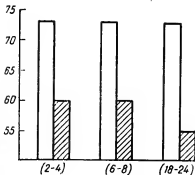
Таким образом, для развития приступа астмы недостаточно наличия ПЧЗТ и контакта с аллергеном, даже при его внутривенном введении.

Прежде всего мы определили время развития спазма бронхов после введения аллергенов. Наблюдения проводились у больных инфекционно-аллергической астмой, которым проводили специфическое лечение внутрикожным введением аллергенов, приготовленных в лаборатории А. Е. Вершигоры, или аллергенов производства Казанского института эпидемиологии и микробиологии (Л. К. Бадина, 1970).

С помощью спирографии и пневмотахометрии изучали проходимость бронхов после внутрикожного введения аллергенов. Из 71 больного у 52 отмечены изменения проходимости бронхов. Ранних реакций, через 20 мин, не наблюдалось, проходимость бронхов начинала снижать-

Рис. 41. Величина индекса Тиффио до (светлые столбики) и после (темные столбики) ингаляции аллергена.

В скобках — интервалы времени между ингаляцией аллергена и проведением пробы Тиффио, ч. На оси ординат — индекс Тиффио, %.



ся через 2 ч, достигая максимального снижения (индекс Тиффио 84% от исходной величины) через 4 ч. У некоторых больных снижение было отчетливым и через 24 ч.

Возникло предположение, что медленное развитие реакции бронхов было обусловлено длительным временем, необходимым для всасывания аллергенов из кожи и для проявления их действия. В связи с этим такие же наблюдения проведены после постановки ингаляционных провокационных проб. 88 больным проведено 110 проб. Реакция со стороны бронхов отмечена в 54 случаях. У 7 больных незначительное уменьшение проходности бронхов (в пределах 10%) наблюдалось через 15—20 мин, однако в дальнейшем это уменьшение быстро исчезало и появлялось вновь через 2—24 ч, но было более интенсивным и длительным. У остальных больных со стороны бронхов наблюдались только поздние реакции. Чем позже развивалась реакция, тем сильнее был выражен бронхоспазм (рис. 41).

Таким образом, в соответствии с данными литературы, мы наблюдали при инфекционно-аллергической астме как немедленные, так и, в основном, поздние реакции на ингаляцию аллергенов. Высказывалось предположение (Н. В. Адрианова, Л. А. Горячкина, 1968; Н. Д. Беклемишев, 1968), что в случае изменения проходности бронхов через 20 мин, мы имеем дело с ПЧНТ и бронхоспазмом. При позднем нарушении проходности, возможно, что на почве ПЧЗТ развивается воспалительная инфильтрация стенки бронхов. Для выяснения механизма этих нарушений мы применили антагонисты медиаторов или противовоспалительный препарат (преднизон-

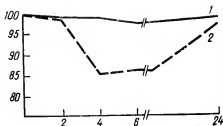


Рис. 42. Действие димедрола на бронхоспазм, вызванный ингаляцией аллергена.

1 — при действии димедрола; 2 — без димедрола. На оси абсцисс — время после ингаляции аллергена, ч; на оси ординат — величина бронхоспазма в процентах к исходному уровню.

лон). Для этого у больного, получавшего внутрикожные инъекции аллергена, определяли в динамике проходимость бронхов. В день последующей инъекции аллергена больной получал внутрь терапевтические дозы антигистаминного препарата. Результаты наблюдения представлены на рис. 42. Димедрол значительно уменьшал интенсивность нарушений проходимости бронхов, вызванных введением аллергена. Это свидетельствует о наличии бронхоспазма, в возникновении которого принимает участие гистамин.

Еще более отчетливое подтверждение роли гистамина мы получили, когда больным с выраженным бронхоспазмом после введения аллергена вводили парентерально пипольфен, который почти полностью снимал развившийся спазм.

Л. К. Бадина провела аналогичные наблюдения и для выяснения роли второго возможного медиатора — ацетилхолина. В качестве антагонистов использованы атропин и гексаметон. Оба препарата отчетливо предупреждали спазм бронхов, вызванный бактериальными аллергенами.

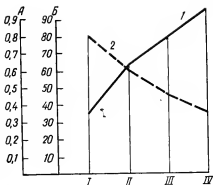
Таким образом, у больных инфекционно-аллергической астмой медиаторы принимают существенное участие в развитии бронхоспазма, но их действие проявляется через 4—24 ч после введения аллергена.

Для подтверждения этого С. К. Елуниной (1972) проведены определения содержания медиаторов в крови детей, больных инфекционно-аллергической астмой. Данные по гистамину представлены на рис. 43.

Оказалось, что тяжесть течения заболевания прямо пропорциональна уровню гистамина в крови. Максимальное повышение уровня гистамина отмечалось у детей с выраженными воспалительными изменениями в

Рис. 43. Содержание гистамина в крови и индекс Тиффно у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания.

1 — индекс Тиффно; 2 — содержание гистамина. I — у здоровых, II — у больных в легкой степени, III — у больных в средней степени, IV — у больных в тяжелой степени. На оси ординат: А — содержание гистамина, мкг/мл; Б — индекс Тиффно, %.



бронхолегочной системе. Та же закономерность отмечена и в отношении ацетилхолина, тогда как уровень серотонина оказался менее показательным.

Ряд авторов указывают на повышенную чувствительность бронхов больных астмой к гистамину, ацетилхолину. Нас заинтересовал вопрос, типично ли такое повышение чувствительности для аллергии замедленного типа, немедленного типа или же встречается только у больных астмой. Больным инфекционно-аллергической астмой, бруцеллезом (типичная ПЧЗТ), крапивницей (ПЧНТ) и здоровым проводили пробу с ингаляцией нарастающих концентраций гистамина (от 0,1 до 0,5% раствора). Ни у здоровых лиц, ни у больных крапивницей ингаляция гистамина в указанных концентрациях не вызывала реакции со стороны бронхов. Повышенная чувствительность к гистамину была обнаружена у части больных бруцеллезом и у всех обследованных больных бронхиальной астмой (рис. 44). Таким образом, повышение чувствительности бронхов к гистамину является признаком, наиболее характерным для больных бронхиальной астмой, а не для повышенной чувствительности немедленного и замедленного типа как таковой.

Возможность развития бронхоспазма, вызванного медиаторами, не исключает и другого механизма нарушения проходимости — воспалительной инфильтрации стенки бронхов. В таком случае предупредительное действие должны оказывать глюкокортикоиды. Аналогично наблюдениям с антигистаминными препаратами мы провели опыты с преднизолоном. Больные в день инъекции антигена получали 30 мг препарата.

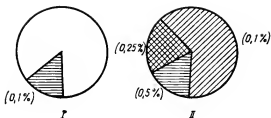


Рис. 44. Относительное количество лиц, чувствительных к ингаляции гистамина в группах больных бруцеллезом (I) и бронхиальной астмой (II). В скобках указана концентрация гистамина в процентах, ингаляция которой вызывала уменьшение бронхиальной проходимости.

Оказалось, что преднизолон в примененных дозах не предупреждал развития нарушений проходимости бронхов при вакцинотерапии. Однако из этого факта нельзя сделать каких-либо выводов, ибо из наших данных следует, что такие дозы кортикостероидов не влияют, например, на интенсивность кожной пробы Бюрне и на высоту вакцинной реакции у больных бруцеллезом.

Иная картина получалась, когда на высоте вакцинного нарушения проходимости бронхов больным вводили внутривенно 50 мг преднизолона. Прокhodимость бронхов восстанавливалась. Однако нет оснований связывать этот эффект с противовоспалительным действием, так как он был очень быстрым, а преднизолон в таких массивных дозах обладает разносторонним действием на организм.

Предположение о развитии воспалительной инфильтрации в легких при аллергических реакциях замедленного типа мы проверяли в эксперименте. Известно, что при ингаляциях туберкулина у предварительно сенсбилизированных морских свинок может развиваться в легких воспалительная реакция по замедленному типу (Miyamoto, Kabe, 1971). В нашей лаборатории Я. Л. Бульвактер (1968) изучил прижизненную сорбцию красителя различными органами при аллергических реакциях замедленного и немедленного типов. При ПЧЗТ к бруцеллезному или туберкулезному антигенам после внутривенного введения антигена в легких больше, чем в других органах, повышалась сорбционная способность, что свидетельствовало о поражении ткани легкого. Однако



у сенсibilизированных к белку морских свинок анафилактический шок вызывал еще более выраженное (четырежды) повышение сорбции красителя.

Если бы при общей аллергической реакции замедленного типа избирательно в легких развивалась воспалительная реакция, то концентрация в них антигена после его внутривенного введения должна была быть повышенной. Мы проверяли это с помощью меченного радиоактивными изотопами  $^{32}\text{P}$  и  $^{35}\text{S}$  бруцеллезного антигена на морских свинках с ПЧЗТ (Э. М. Шапошников, 1971). Задержка корпускулярного антигена в легких наблюдалась только в первые минуты, а уже с 6-часового срока в печени обнаруживалось в 2 раза больше антигена, чем в легких.

Таким образом, избирательной локализации воспаления в бронхолегочном аппарате можно добиться в предварительно сенсibilизированном организме только при ингаляционном введении аллергена. Аналогичная ситуация возникает, если у больного астмой микробы находятся на слизистой бронхов, в бронхоэктазах или пневмонических очагах. Но при внутривенном введении антигена больному без легочной патологии он равномерно распространяется по всему организму, преимущественно фиксируется в печени и селезенке и не приводит к какой-либо особой реакции со стороны легких, как это мы и наблюдали у больных бруцеллезом при внутривенной вакцинации.

Подводя итоги наших наблюдений и данных литературы, можно предположить, что при инфекционно-аллергической астме нарушения проходимости бронхов могут развиваться по нескольким механизмам.

У части больных встречается настоящая ПЧНТ к микробным антигенам и в таком случае развивается бронхоспазм по тому же механизму, что при atopической астме.

Возможно допустить, что иногда, при типичной ПЧЗТ, внутривенное введение растворимых антигенов (или поступление их в кровоток из очагов инфекции) приводит к спазму гладкой мускулатуры в результате реакции антиген — антитело (предположительно  $\text{IgG}$ ), вероятно, также с повреждением гистаминсодержащих клеток и выделением медиаторов. Однако оба этих быстро протекающих типа реакций в клинике редки и имеют второстепенное значение, что видно из приведенных выше данных о немедленных реакциях на введение аллергенов.

Однако А. Е. Вершигора (1968), используя другие (комплексные) аллергены, часто (в 23—33%) обнаруживал у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой немедленные кожные реакции, а также эозинофилию в мокроте (у 43% больных) и в крови (у 34%), так что вопрос этот заслуживает более глубокого изучения.

Основной механизм нарушения проходимости бронхов мы представляем себе таким образом, что поступление в организм больного астмой добавочных порций микробного антигена ведет к развитию очаговой воспалительной реакции в бронхах и легких. Воспаление протекает по замедленному типу, но на поздних стадиях приводит к выделению, кроме лимфокинов, также и медиаторов типа гистамина и ацетилхолина. Уровень медиаторов в крови умеренно повышается. В организме больного астмой, у которого имеется блокада адренергических рецепторов и недостаток циклического аденозинмонофосфата, вызывающего расслабление гладких мышц бронхов и препятствующего выделению гистамина из тучных клеток, даже незначительное повышение уровня медиаторов, а тем более их образование непосредственно в бронхах, приводит к бронхоспазму. Наряду с бронхоспазмом первостепенное значение могут иметь усиливающиеся при очаговых реакциях инфильтрация стенок бронхов клетками, усиление проницаемости сосудов, отек слизистой, гиперсекреция.

В аспекте такой гипотезы можно предположить, что очаговая реакция возникает только в том случае, если в бронхах есть гомологичный очаг воспаления. Если же кожная реакция положительна, но в бронхах другой «виновник» болезни, то при ингаляции аллергена бронхоспазм не возникнет, как это постоянно и наблюдается в клинике.

Таким образом, как нам представляется, для проявления инфекционной астмы необходим активный инфекционный очаг в организме, чаще всего в бронхолегочном аппарате. Это соответствует и данным литературы. Первый приступ астмы чаще всего связан с острым бронхитом или обострением хронического, с развитием пневмонии (69,4% всех случаев астмы, включая и атопическую, по данным П. К. Булатова, 1964; до 80% по П. Н. Юреневу с соавт., 1976). Е. С. Брусиловский и Н. Н. Рапорт (1969) считают, что «Именно аллергическое воспа-

ление... является морфологическим субстратом бронхиальной астмы». Общепризнано, что заболевания гриппом, острым бронхитом, обострения хронических пневмоний являются основной причиной нарушений состояния компенсации у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. По данным З. К. Колб с соавт. (1975), в период обострения бронхиальной астмы у 54% больных нарастают титры противовирусных антител, у 42% — антител к бактериям и вирусам, у 38% — к бактериям.

### ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Инфекционно-аллергический ринит подробно изучался Н. М. Митрохиной (1970) и другими авторами.

В работах сотрудников нашей клиники (В. С. Мошкевич, 1973; Л. А. Романеева, 1975) показано, что частота заболеваемости инфекционно-аллергическим ринитом зависит от ряда факторов.

Определенное значение имеет наследственность. Так, положительный аллергологический анамнез по восходящей линии выявлен у 50,3% больных, по нисходящей (у детей) — у 43,3%.

Обнаружена явная связь частоты аллергических поражений слизистой носа с климатом: на юге Казахстана, в условиях очень сухого и жаркого климата, была высокой частота атрофических ринитов и на их фоне аллергический ринит (включая и поллинозы) встречался в 6 раз чаще, чем на севере.

Определенное значение могут иметь гиповитаминозы. При сравнительном обследовании двух групп людей из разных по экономике и характеру питания районов установлено, что там, где население в достаточном количестве употребляло фрукты, кумыс и овощи и среднее содержание витамина С в крови было нормальным, атрофия слизистой выявлена у 5,7% обследованных (300 человек), а аллергическое воспаление — у 1,1%. В районе с преимущественным питанием мукой и мясом уровень витамина в крови оказался ниже 0,6 мг%, атрофические изменения обнаружены в 16,7% и аллергические риниты в 3,3%.

Высокой оказалась пораженность аллергическими ринитами у лиц, положительно реагировавших на бруцеллезный антиген, но без клинических проявлений бруцеллеза в момент обследования. Бруцеллез может и сам

вызывать поражения слизистой носа, способствующие в дальнейшем наслоению банальной инфекции.

Весьма интересны данные Л. А. Романеевой о влиянии загрязнения воздуха на частоту заболеваемости инфекционно-аллергическими ринитами. При сравнении обращаемости в поликлиники больных из двух районов города — одного с наиболее высокой загазованностью и запыленностью воздуха и второго с наиболее чистым воздухом — оказалось, что в первом районе обращаемость в  $2\frac{1}{2}$  раза выше.

Загрязнение воздуха, вызывая воспалительные изменения слизистой, может способствовать проникновению микробов и возникновению воспалительных очагов с участием микроорганизмов. Однако Л. А. Романеева показала, что пыль сложного химического состава, собранная в Алма-Ате, и сама обладает сенсибилизирующими свойствами. С аллергеном, приготовленным из пыли, поставлены кожные и носовые провокационные пробы у 60 больных инфекционно-аллергическим ринитом, которые проживали в запыленных районах города и жаловались на обострения заболевания при вдыхании загрязненного воздуха. У 70% обследованных больных пробы оказались положительными, носили, в основном, немедленный характер. Положительные пробы с аллергеном из пыли чаще отмечались у больных с резко выраженной бактериальной сенсибилизацией.

Этиология заболевания связана преимущественно со стафилококками и стрептококками (Н. М. Митрохина, 1970; Л. А. Романеева, 1975). Данные этих же авторов свидетельствуют о том, что результаты бактериологических посевов микрофлоры полости носа часто не совпадают с положительными результатами кожных проб с аллергенами выделенных микробов. Большее совпадение было получено с микрофлорой, выделенной из лакун миндалин.

По данным кожных проб, преобладает поливалентная сенсибилизация, обнаруженная у 84,5% больных инфекционно-аллергическим ринитом.

При сравнении результатов кожных и провокационных проб (нанесение бактериальных аллергенов на слизистую носа) выявились такие же большие расхождения, как и при бронхиальной астме. Так, из числа 100 больных с положительными и резкоположительными кожными пробами аллергическая реакция на слизистую носа

полностью отсутствовала у 30, еще у 17 классифицирована как сомнительная и только у 53% была явно положительной. Характерно, что чаще совпадали обе пробы на аллергены гемолитического стрептококка, гемолитического стафилококка, белого стафилококка, тогда как на аллергены кишечной палочки, протей слизистая носа преимущественно не реагировала. Очевидно, что кожные пробы зачастую выявляют случайную сенсибилизацию к микрофлоре миндалин, кишечника и т. п. и поэтому следует решающее значение придавать только провокационным пробам.

В этиологии инфекционно-аллергического ринита большое значение имеют перенесенные инфекции. В качестве причин заболеваний 48,6% больных назвали острые респираторные заболевания и охлаждения, 62,3% часто болели катаром дыхательных путей и ангиной. Сопутствующие соматические заболевания выявлены у 46,5% больных. Максимальное число обострений ринита приходилось на зимне-весеннее время: зимой 41,7%, весной 39,5%, осенью 11,7% и летом 7,1%, что связано с отрицательным действием низких температур и высокой влажности.

Видимо, обязательным условием активного течения ринита является наличие хронических очагов инфекции, чаще всего в придаточных пазухах, поражения которых выявлены у 70,6% больных. Кроме того, изменения в глотке наблюдались у 23% больных, ушей — у 18%, гортани — у 21%. Отнюдь нельзя исключить локализацию инфекции и непосредственно на слизистой носа. Даже в фазе ремиссии у 60% больных не отмечалось полной нормализации функции слизистой (нарушения транспортной функции мерцательного эпителия и др.), что указывает на необратимые изменения.

Представляет интерес возможность участия в патогенезе инфекционно-аллергического ринита наряду с ПЧЗТ также и ПЧНТ. Для этого есть определенные теоретические предпосылки, так как микробы в придаточных пазухах или на слизистой носа находятся, в какой-то степени, на положении «экстерриториальности», при их распаде создается возможность для всасывания больших количеств лизированных аллергенов, а следовательно для сенсибилизации по немедленному типу. Действительно, по данным Л. А. Романевой, в период обострения у 83,3% больных в слизи из носа обнаружено

повышенное содержание эозинофилов, а в период ремиссии — у 25,6%. Эозинофилия в периферической крови отмечена у 27,1% больных. При постановке провокационных проб у 12% больных наблюдались реакции по немедленному типу.

Участие немедленного компонента в патогенезе инфекционно-аллергического ринита следует учитывать при подборе средств для симптоматического лечения.

### АЛЛЕРГИЯ ПРИ ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Всякий хронический очаг инфекции в миндалинах, вокруг корней зубов, в придаточных пазухах носа, в легких, желчном пузыре, придатках матки, на коже, в костях и т. п. создает условия для тесного контакта микробов и продуктов их жизнедеятельности с клетками, для развития ПЧ. Важны два аспекта этого вопроса: удельный вес аллергического компонента в патогенезе местного воспаления в очаге инфекции и возможное развитие общих аллергических проявлений типа крапивницы, отека Квинке, бронхиальной астмы на почве сенсibilизации к находящимся в очаге микробам.

Местные аллергические реакции протекают чаще всего по замедленному типу. Мы ранее (Н. Д. Беклемишев, 1968) приводили данные литературы и собственные наблюдения о высоком проценте положительных кожных проб у больных хроническими тонзиллитами, воспалительными гинекологическими заболеваниями, хроническими пневмониями. В литературе последних лет также есть указания на сенсibilизацию по замедленному типу при наличии в организме очагов хронической инфекции (Е. И. Гудкова, 1974; А. Е. Вершигора, 1971, и др.). Очевидно, что в месте соприкосновения микробов с организмом будет развиваться воспалительная реакция, приводящая, в конечной стадии, к образованию граиулем. Воспаление, в очаге которого находится антиген, в свою очередь, способствует развитию более сильной сенсibilизации и образуется порочный круг.

В некоторых случаях для патогенеза местных явлений могут иметь значение и аллергические реакции немедленного типа. Хорошую модель в этом отношении представляют хронические холециститы, при которых микробы находятся в полости желчного пузыря. Создаются условия для всасывания значительных количеств продук-

тов их распада и развития ПЧНТ. Этот вопрос наиболее подробно изучался Т. Б. Толпегинной и Р. Х. Бурнашевой (1969). По их данным, из 432 больных с холециститом у 48 (10,8%) обнаружены аллергические проявления (крапивница, бронхиальная астма и др.). У этого контингента значительно чаще, чем у остальных больных наблюдалась эозинофилия в крови (в 37,5% и 7,6% случаев, соответственно), достоверно выше был процент положительных аллергических кожных проб с микробными антигенами. Авторы приводят ряд клинических наблюдений, свидетельствующих о большой роли аллергических реакций в дискинетических проявлениях заболевания. В эксперименте на морских свинках, собаках, сенсibilизированных белком по немедленному типу, они доказали наличие спастических реакций желчного пузыря при контакте с аллергеном, а также повышение чувствительности сенсibilизированного желчного пузыря к ацетилхолину. По приводимым ими данным литературы, в стенке удаленных желчных пузырей нередко обнаруживались эозинофильные инфильтраты, свидетельствующие об участии аллергии немедленного типа в развитии местных морфологических изменений.

Большого внимания заслуживает возможность развития истинных аллергических заболеваний в результате существования в организме очагов инфекции. В отношении инфекционно-аллергической астмы вопрос обсуждался выше и, по нашему мнению, для возникновения приступов такой астмы необходимо наличие активного очага инфекции. Инфекционно-аллергические риниты представляют собой второй общепризнанный пример такого заболевания.

Сложнее обстоит вопрос с крапивницей микробной этиологии. Например, в капитальном руководстве под редакцией Райка об этой возможности даже не упоминается. Однако Rudzki (1970) непосредственно доказал этиологическое значение стафилококков в развитии хронической крапивницы, вызывая рецидив заболевания внутрикожным введением соответствующего полисахарида. После короткого инкубационного периода появлялась крапивница, державшаяся от нескольких часов до суток. Мы наблюдали двух больных с упорнейшей крапивницей и хроническим гнойным тонзиллитом, у которых крапивница исчезла после тонзиллэктомии. Также неоднократно нам приходилось наблюдать обострения

крапивницы, совпадающие с периодами ухудшения хронического холецистита.

Подробнее вопросы аллергии при холециститах изучала под нашим руководством Ж. М. Таскинбаева. Она тщательно обследовала 111 больных холециститами. Отбирались больные без камней в желчном пузыре. У 74 больных холециститами обнаружены аллергические заболевания. Значительная часть из них, в частности поллинозы и лекарственная аллергия, не имеют прямой патогенетической связи с холециститом, но все же их частота, свидетельствующая о полисенсibilизации, косвенно подтверждает и роль аллергии в возникновении холециститов.

Изучение ПЧ к микробам выявило большую частоту положительных реакций (табл. 55).

Таблица 55

Кожные пробы и реакция дегрануляции тучных клеток (РДТК) у больных холециститами

Вид аллергена	Время учета реакции	Кожные пробы, %			РДТК (положительная)
		—	+, ++	+++, ++++	
Кишечная палочка	20 мин	70	23	7	43,2
	24 ч	4	10	86	—
Стафилококк белый	20 мин	57	41	2	35,5
	24 ч	16	42	42	—
Стафилококк гемолитический	20 мин	76	27	1	30,8
	24 ч	14	51	35	—
Стрептококк гемолитический	20 мин	86	12	2	19,2
	24 ч	31	42	28	—
Протей	20 мин	85	14	1	24,3
	24 ч	29	33	38	—
Энтерококк	20 мин	70	27	3	32,0
	24 ч	30	34	36	—

Примечание. Пробы с отдельными аллергенами поставлены не у всех 111 больных.

Как видно из табл. 55, процент положительных кожных проб через 20 мин невелик, возможно, потому, что использовались аллергены по Андо — Вержиковскому, которые дают меньше немедленных реакций. Однако сомнительные и слабо положительные реакции (+ и ++) встречались значительно чаще, особенно по отношению к стафилококку. Соответственно этому и реакция дегрануляции тучных клеток крысы была положительной у



19—43% больных. Таким образом, у больных холециститами часто встречается ПЧНТ, что и приводит к развитию перечисленных выше аллергических симптомов.

Однако отнюдь нельзя сбрасывать со счетов и ПЧЗТ. Процент положительных кожных проб очень высок, достигая при использовании аллергена кишечной палочки 86%. РБТЛ и РТММ с аллергенами тех же микробов также оказались положительными у большого процента больных. Поэтому мы полагаем, что в развитии местного воспаления в желчном пузыре первостепенную роль должны играть реакции ПЧЗТ.

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭКЗОГЕННЫЙ АЛЬВЕОЛИТ

В главе 1 приведены данные о возможности развития в эксперименте повышенной чувствительности III типа (Артюса) к микробным аллергенам. Этот тип повышенной чувствительности лежит в основе привлекающей в последнее время большое внимание патологии, характеризующейся как «легкое фермера», «hypersensitivity pneumonitis» или «extrinsic allergic alveolitis» (Pepys, 1969).

Клинически сходные проявления заболевания описаны при действии различных этнологических факторов. В случае «легкого фермера» причинным фактором является прелое сено, содержащее термофильные актиномицеты *Thermoactinomyces vulgaris*, *Micropolyspora faeni* и др. (Chmelik et al., 1974). У рабочих пробковой промышленности наблюдалось профессиональное заболевание легких, вызываемое *Penicillium frequentans* (Aliva, Lacey, 1974). При выращивании шампиньонов в явوزه размножается *Torula thermophila*, вызывающая аллергический альвеолит (Stewart, 1974). Pepys (1969) считает, что такую картину болезни может вызвать у неатопических больных любая органическая пыль при условии ее высокой аллергенности и вдыхания в больших количествах. Аналогичное заболевание описано у телят при кормлении их силосом (Wilkie, 1977).

Плесень, развивающаяся на отжате сахарного тростника (*Thermoactinomyces vulgaris*), является причиной профессионального заболевания багассоза.

Клинически во всех случаях наблюдается картина мелкоочаговой пневмонии, резко обостряющейся при повторных контактах с аллергеном. Обострение начинается

ся в течение первых суток после вдыхания пыли и проявляется в виде значительного подъема температуры, симптомов, свидетельствующих о вовлечении в процесс легких. У части больных в дальнейшем возможно наложение ПЧНТ с симптомами бронхиальной астмы. В таких случаях вдыхание пыли приводит вначале к приступу бронхиальной астмы, а затем развивается обычная для альвеолита картина. У больных, длительно болевших, развивается фиброз легких с признаками легочно-сердечной недостаточности. Рентгенологически в легких обнаруживается диффузная мелкоочаговая инфильтрация, а в поздних стадиях — фиброз и кистозные изменения.

Для патологической картины характерна в ранних стадиях лимфоцитарная инфильтрация стенок альвеол, в более поздних — выраженное воспаление альвеол, переходящее и на бронхиолы, с образованием узелков, состоящих из эпителиоидных клеток, гигантских клеток типа Лангханса, плазмочитарных клеток и лимфоцитов. При воспроизведении этой патологии у морских свинок развивалась пневмония, характеризовавшаяся интерстициальной реакцией, васкулитами, пролиферацией клеток альвеолярного эпителия, эозинофилией и нейтрофилией в легких.

Основным методом диагностики считаются провокационные пробы (Рерус, 1969). Через несколько часов после ингаляции водного раствора аллергена начинается реакция, выражающаяся в подъеме температуры, значительном уменьшении статической эластичности легкого, падении диффузионной способности легких, увеличении минутного объема дыхания. При аускультации обнаруживаются крепитирующие хрипы в нижних долях легких. В то же время нет признаков бронхоспазма. Описаны и случаи настоящих обострений заболеваний, вызванных провокационной пробой, с образованием рентгенологически выявляемых узелков.

В крови больных обнаруживаются преципитины по отношению к возбудителям болезни. Подробные исследования Рерус и др. показали, что преципитация происходит как с белковыми, так и с полисахаридными антигенами грибов, поэтому в диагностических препаратах необходимо присутствие обоих компонентов.

Причинными факторами при аллергическом экзогенном альвеолите могут быть не только микробные аллергены, но и белки животного происхождения («болезнь го-

лубятников», «болезнь птицеводов»). В этих случаях проявления заболевания так же возникают при вдыхании больших количеств аллергена, вызывающего реакцию в легких по типу феномена Артюса.

### **АУТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ, СПРОВОЦИРОВАННЫЕ МИКРОБАМИ**

Вопрос об аутоиммунных или аутоаллергических заболеваниях очень широко освещен в литературе, поэтому мы коснемся только возможности сенсибилизации организма к аутоаллергенам при участии микробных антигенов.

Введение морским свинкам гомологичной суспензии мозга или периферических нервов в сочетании с полным стимулятором Фрейнда приводит к развитию энцефаломиелита. Этот вопрос очень подробно разработан А. Х. Канчуриным (1964) и его учениками. В основе энцефаломиелита лежит развитие ПЧЗТ к антигенам нервной ткани. Возможен пассивный перенос энцефаломиелита с помощью живых лимфоцитов от сенсибилизированных животных. Для того чтобы вызвать экспериментальной аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ), не обязательно использовать полный стимулятор, содержащий микобактерии туберкулеза. Их можно с успехом заменить бактериями кишечного тифозной группы или коклюшными микробами. Более того, коклюшные микробы могут привести к развитию ЭАЭ даже при введении без взвеси ткани мозга.

Эти экспериментальные модели находят аналогии в клинике в виде развития тяжелейших энцефаломиелитов при вакцинации против бешенства, неврологических осложнений при использовании вакцин против коклюша, брюшного тифа.

Известно, что при введении морским свинкам, цыплятам экстрактов гомологичной щитовидной железы в полном стимуляторе через 7—14 дней развивается аллергический тиреоидит, характеризующийся мононуклеарной инфильтрацией. У животных обнаруживается повышенная чувствительность кожи к тиреоидным экстрактам, а также выявляются антитела к ткани щитовидной железы. Такие же антитела обнаруживаются у людей, больных подострым тиреоидитом (болезнь Хашимото). Однако неясно, имеют ли эти антитела значение для

развития воспаления железы, или же они являются «антителами-свидетелями», а воспаление обусловлено реакцией ПЧЗТ.

Можно получить экспериментальные модели аллергического воспаления и других органов, например, орхиты, мышечную дистрофию, применяя для сенсибилизации экстракты яичка, мышц в смеси с полным стимулятором.

Повышенная склонность суставов к аллергическим воспалительным реакциям хорошо выявляется на модели адьювантных артритов. Введение крысам полного стимулятора Фрейнда вызывает развитие через 10—20 дней анкилозирующих артритов, иногда дерматита. Наибольший процент артритов получается при внутривенном введении стимулятора. Артриты возникают при замене в стимуляторе МТ другими микобактериями или нокардией, но не получаются при использовании стрептококков, стафилококков и кишечной палочки.

Морфологически болезнь начинается как острый артрит и тендосиновит, проходит через последовательные хронические стадии вплоть до анкилоза. У части животных наблюдается спондилит. Патологоанатомическая картина весьма близка к описанной при некоторых заболеваниях человека.

В патогенезе этих артритов большое значение имеет ПЧЗТ. Удастся пассивный перенос заболевания с помощью клеток лимфатических узлов от доноров, сенсибилизированных введением стимулятора. У реципиентов через 4—8 дней появляются артриты, морфологически такие же, как и у доноров. Убитые сенсибилизированные клетки или живые клетки от контрольных животных, получавших только минеральное масло, не вызывали артритов.

Нас интересовала возможность развития на фоне инфекции аутоаллергических артритов в связи с тем, что у больных бруцеллезом за последнее десятилетие резко возросло число поражений, протекающих по типу ревматоидного артрита. У таких больных активность инфекции большей частью минимальная или вообще недоказуема. После более или менее длительного течения бруцеллеза на первый план постепенно выступают системные поражения суставов. Вначале в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей рук, затем все более крупные суставы. В крови обнаруживаются характерные для настоящего ревматоидного артрита сдвиги белковой фор-

мулы, появляется ревматоидный фактор, резко повышается СОЭ. Специфическое противобруцеллезное лечение оказывается у таких больных неэффективным или даже способствует прогрессированию, болезнь течет годами, нередко приводя к тотальному поражению всех суставов, поражению хрящей, образованию необратимых деформаций, подвывиха, анкилозов.

В клинике бруцеллеза часто встречаются и другие формы поражений суставов: острые и подострые синовиты одного или нескольких суставов, метастатические поражения крупных суставов или позвоночника. Мы пытались (И. Л. Касаткина, Н. Д. Беклемишев, 1976) воспроизвести в эксперименте разные стадии поражений суставов, приводящие к развитию системного поражения предположительно аутоиммунного характера.

Опыты проведены на кроликах, сенсибилизированных по замедленному типу живой бруцеллезной вакциной. Однократное введение антигена в полость сустава здоровых кроликов не вызывало видимой воспалительной реакции.

При введении антигенов в сустав сенсибилизированных животных постоянно развивались артриты по типу аллергических замедленных реакций (морфологические исследования провел Л. П. Царевский).

Наиболее быстро процесс протекал после введения в сустав лизированного антигена (бруцеллина). Преобладала экссудативная реакция, гранулематозный процесс почти не был выражен, быстро наступало его обратное развитие. Процесс представлял собой модель острого аллергического синовита.

Введение в сустав корпускулярного антигена (взвеси живых бруцелл) вызывало более выраженную сосудистую и нейтрофильно-макрофагальную реакции с микро-некрозами во внутреннем слое синовиальной оболочки. Резко был выражен гранулематозный процесс в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях. К 60-му дню процесс подвергался обратному развитию путем рассасывания и склерозирования. Процесс условно можно сравнивать с метастатическим поражением сустава с благоприятным исходом.

Повторное введение корпускулярного антигена (лечебной вакцины) всегда вызывало более яркую и длительную воспалительную реакцию. Специфическая сенсибилизация нарастала с каждой последующей инъекцией

антигена. По мере увеличения кратности введения все больше преобладал продуктивный компонент воспаления. После четырех—пяти инъекций антигена в сустав начинали обнаруживаться множественные очаги деструкции, а после 7—8 инъекций морфологическая картина очень напоминала таковую при ревматоидном артрите (выраженная продуктивная реакция с преобладанием лимфоцитарно-плазмоцитарных элементов, мукоидное набухание соединительнотканых волокон, изменения сосудов, плазматическое и фибриноидное пропитывание тканей, деструктивные изменения хрящей и кости).

При длительном введении антигенов (6—8 раз) наблюдался переход от моноартрита к системному поражению суставов, по-видимому, аутоаллергического генеза. У ряда кроликов при исследовании симметричных суставов в них обнаружены почти такие же изменения, как и в суставах, в которые вводили антигены, только менее выраженные. Количество суставной жидкости увеличивалось, синовиальная оболочка была отечна и утолщена, поверхность ее покрыта белесоватыми хлопьями и нитями. Гипертрофированная синовиальная ткань образовывала ворсины, причем часть их свободно лежала в полости сустава. Клетки синовиальной выстилки были гиперплазированы, расположены в несколько рядов. Местами виднелись очаги пролиферации субинтимального слоя, преимущественно под разрушенными синовиобластами. Периваскулярно и местами диффузно определялись лимфоидные скопления с небольшой примесью пиронинофильных плазматических клеток. Во всех случаях отмечались продуктивные эндо- и периваскулиты. В синовиальной оболочке накапливались кислые мукополисахариды. В лимфоидных очаговых скоплениях определялись нуклеиновые кислоты, белки, плазматические клетки разной стадии зрелости, обогащенные рибонуклеопротеидами.

Мы считаем, что в этих опытах получена модель аутоаллергического системного поражения суставов у кроликов, сенсibilизированных к бруцеллам и получавших многократное антигенное раздражение. Наряду с типичной картиной аллергического воспаления замедленного типа в крови обнаружены аутоантитела к тканям суставов, в сыворотке крови нарастали белковые сдвиги, значительно увеличивалось содержание  $\gamma$ -глобулинов, серомукоида, сиаловых кислот. По мере увеличения числа

инъекций антигена в синовиограммах нарастал процент лимфоцитов.

Каковы возможные механизмы развития аутосенсibilизации? Большой вклад в понимание этого вопроса при инфекционных заболеваниях внесли работы школы А. Д. Адо и, в частности, А. Х. Канчурина (1964). По их данным, при размножении нейровирусов нуклеопротеиды вируса и клетки вступают в тесное взаимодействие, образуя крупномолекулярные антигенные субстанции (промежуточные антигены). Промежуточные антигены способны специфически сенсibilизировать морскую свинку и вызывать анафилактический шок. А. Д. Адо считает, что промежуточные антигены могут иметь большое значение в патогенезе нейровирусных инфекций, вызывая образование соответствующих антител-агрессинов. Возможно, что в механизме аутоаллергического повреждения ткани еще большее значение может иметь развитие ПЧЗТ к этим аллергенам.

Возможно, что и при микробной сенсibilизации образуются промежуточные антигены. Видный иммунолог Lawrence (1962) обращал внимание на то, что резко выраженная ПЧЗТ развивается преимущественно в тех случаях, когда возбудитель склонен к внутриклеточному паразитированию (туберкулез, бруцеллез, вирусные заболевания). Он считает, что образуется комплекс из антигенов возбудителя и тканей хозяина.

А. Д. Адо и А. А. Польшер (1963) считают, что наряду с комплексными аллергенами могут образовываться и продукты повреждения ткани микробами или вирусами, настолько теряющие видовую специфичность, что приобретают аллергенные свойства.

Не укладывается в эти схемы возникновение адьювантных артритов при введении МТ, ЭАЭ при использовании коклюшных микробов без гомологичной нервной ткани. Здесь возможен другой механизм. Сагапо (1964) считает, что в нормальном организме различные ткани и клетки содержат антигены, которые являются «чужеродными» по отношению к иммунологически компетентным клеткам. В результате в норме образуются минимальные количества антител против вполне нормальных антигенов тканей. При стимуляции иммунологически компетентных клеток, например, в результате внутриклеточной локализации микробов, повышается продукция аутоантител и они достигают патологического уровня. Ана-

логично этому можно предположить, что при введении такого сильного адъюванта, как МТ, усиливающего активность Т-лимфоцитов, нарастает до патологического уровня нормально существующая ПЧЗТ к тканям суставов. Однако в таком случае аутоаллергические заболевания должны были часто возникать у больных туберкулезом, чего обычно не наблюдается.

Наконец, еще один возможный механизм развития аутоаллергии основан на общности аллергенов некоторых микробов и тканей. Как известно (Lyampert, Danilova, 1975), наиболее вероятным такой механизм признается в повреждении ткани сердца при стрептококковой инфекции вследствие наличия общих антигенов между стрептококком и сердечной тканью.



## ГЛАВА 9

# РОЛЬ АЛЛЕРГИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕХАНИЗМОВ АЛЛЕРГИИ И ИММУНИТЕТА

Достижения иммунологии и аллергологии последних лет подготовили почву для оценки биологического значения взаимоотношений иммунитета с разными типами повышенной чувствительности. В эксперименте взаимоотношения аллергии и иммунитета изучены преимущественно на примере ПЧЗТ, в частности с использованием модели туберкулеза (М. М. Авербах и др., 1974, 1976) и некоторых других инфекций. Вместе с тем следует привлечь внимание к анализу взаимоотношений иммунитета и с другими типами повышенной чувствительности, поскольку можно считать доказанным, что микробные антигены способны вызывать развитие ПЧНТ, феномена Артюса и, возможно, других проявлений аллергии.

Обсуждение этих взаимоотношений сводилось главным образом к выяснению вопроса о полезной, защитной или, напротив, вредной, повреждающей роли аллергии. Этот вопрос имеет важное практическое значение, так как от его решения зависит выбор тактики лечения, обоснование целесообразности гипосенсибилизации, что в конечном счете определяет эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Противоположные мнения и подчас противоречивые результаты наблюдений приведены во многих специальных работах (Р. О. Драбкина, 1940; Н. Д. Беклемишев, 1968; А. Т. Кравченко, 1970; М. М. Авербах, 1976, и др.). Не останавливаясь подробно на их анализе, следует заметить, что эти противоречия в значительной мере являются результатом недостаточно точного определения понятий аллергии и иммунитета.

Определение иммунитета как способа защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации (Р. В. Петров,

1976), нам кажется наиболее приемлемым. Принятое в настоящее время разделение иммунитета на гуморальный и клеточный не совсем удачно, так как под клеточным иммунитетом подразумеваются, по существу, лишь реакции, опосредованные тимусзависимыми лимфоцитами. При таком подходе совершенно не учитывается фагоцитоз, являющийся эволюционно наиболее древней формой иммунитета и проявляющийся у живых организмов, не имеющих еще систем Т- и В-лимфоцитов. Поэтому нам кажется наиболее приемлемым выделить три основных механизма иммунитета: фагоцитарный, Т-лимфоцитарный и В-лимфоцитарный. Естественно, что эти три механизма не являются изолированными, они тесно связаны благодаря взаимодействию различных иммунокомпетентных клеток.

Из существующих определений понятия аллергии нам представляется наиболее обоснованным то, которое сделано П. Ф. Здродовским (1963): «Под аллергией в собственном смысле слова мы подразумеваем специфическое изменение реактивности организма к данному веществу или возбудителю, возникающее в нем в условиях гомологической сенсibilизации и выражающееся в повышенной местной или общей чувствительности его к повторному воздействию того же вещества или возбудителя (или аллергена)».

С учетом всего сказанного взаимосвязь основных механизмов иммунитета и аллергии представлена нами в виде табл. 56. При составлении этой таблицы мы исходили также из наиболее распространенной классификации аллергических реакций по Gell и Coombs (1968), понимая при этом, что как и прочие классификации она не является исчерпывающе полной и совершенной.

Согласно селекционно-клональной теории иммунитета Бернета, механизмы иммунитета заложены в нормальном организме. При действии антигена изменяется реакция иммунокомпетентных клеток не качественно, а количественно. Это положение подтверждает и инфекционная патология: в нормальном организме обнаруживаются в низких титрах, антитела к самым различным микробам, в том числе и к таким, с которыми человек соприкасается редко, например, с бруцеллами. Микрофаги нормального человека фагоцитируют любые микробы, но в небольшом количестве, а с иммунизацией этот процесс резко интенсифицируется. Также и для реакций ПЧЗТ

## Механизмы иммунитета и аллергии при инфекциях

Действие	Фагоцитоз	«Опосредованный клетками» иммунитет	Гуморальный иммунитет			
			В-лимфоциты			
Эффекторы	Макрофаги, макрофаги	Т-лимфоциты	агглютинины, опсонины	преципитины	цитотоксины, цитолизины	реактивы (IgE)
Основная роль в иммунитете	Переваривание микробов	Активация макрофагов. Уничтожение клеток, содержащих микробы	Агглютинация, опсонизация микробов	Преципитация токсинов, чувствительного белка	Лизис микробов	Защитное действие медиаторов
Возможные аллергические проявления	—	IV тип — ПЧЗТ (воспаление, гранулемы)	—	III тип — Артюса (некротическое воспаление, альвеолит)	II тип — гемолитическая анемия, пурпура и др.	I тип — ПЧНТ (анафилактический шок, крапивница)
Возможные аутоаллергические проявления (примеры)	—	IV тип — эритематоз	—	Диффузный гломерулонефрит	II тип — аутоаллергическая гемолитическая анемия	—

нет четкой границы между нормой и сенсibilизацией. При увеличении концентрации туберкулина все больший процент обследуемых реагирует положительно. То же самое отмечено с аллергенами стафилококка, стрептококка и других микробов: при их высокой концентрации большинство клинически здоровых людей дают положительные результаты кожных проб.

Из табл. 56 следует, что мы не видим принципиальной качественной разницы в эффекторных механизмах иммунитета и аллергии различных типов. Реакция на внедрение микроба начинается с образования иммунитета, в дальнейшем, в зависимости от обстоятельств, механизмы иммунитета могут привести или не привести к проявлениям аллергии различных типов.

При формировании иммунитета и аллергии мы дважды имеем дело с переходом количества в качество. Первый раз, в результате размножения соответствующих клонов лимфоцитов, образования антител, повышения активности фагоцитов создается иммунитет, возникают предпосылки для ликвидации инфекции. Второй раз, как следствие чрезмерной реакции организма или образования необычно больших количеств антигенов, развиваются воспалительные или шоковые реакции, которые называем аллергией.

## **РАСПРОСТРАНЕНИЕ МИКРОБОВ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПЧЗТ**

Еще со времен Р. Коха считалось, что воспаление фиксирует микробы на месте введения, препятствуя генерализации процесса. Однако было неясно, каков удельный вес в предупреждении генерализации прочих факторов иммунитета, необходима ли воспалительная реакция для того, чтобы справиться с инфекцией. Различные опыты, направленные на выяснение этого вопроса, проводившиеся в том числе и с мечеными микробами, не дали однозначных результатов (Н. Д. Беклемишев, 1968). В связи с этим мы сочли целесообразным изучить некоторые вопросы взаимосвязи иммунитета и аллергического воспаления на модели бруцеллеза с применением меченных радиоактивными изотопами бруцелл. Работы проведены Э. М. Шапошниковым и М. А. Арыковой.

Разработана методика метки бруцелл. Наиболее удачным оказался вариант, когда в питательную среду, на которой выращивали бруцеллы, добавляли одновременно два изотопа: фосфора и серы.

Использовали фосфат натрия ( $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ) и меченый по  $^{35}\text{S}$ -метионин. Кроме того, в среду добавляли железо или медь, что значительно повышало усвоение изотопов бруцеллами. Таким методом получали бруцеллы с активностью в среднем 6000 импульсов на  $10^9$  отмытых микробных тел.

Первая серия опытов проведена на 155 морских свинок, из которых 61 была иммунизирована живой вакциной 19-ВА за месяц до опыта, а 94 здоровые служили контролем. У иммунизированных животных была положительная аллергическая реакция, обнаруживались агглютинины в крови и был повышен фагоцитарный индекс по отношению к бруцеллам.

Как здоровым, так и иммунизированным животным вводили подкожно, в область правого паха, живую меченую культуру бруцелл штамма 19-ВА в дозе 400 импульсов в минуту на 1 грамм массы. Свинок забивали в сроки 30 мин, 6 ч, 1 сут и 6 сут после введения меченых микробов и определяли радиоактивность в месте введения и во внутренних органах. В каждой группе контрольных свинок было 23—24 животных, иммунизированных — 15—16. У иммунных животных в месте введения меченых бруцелл отмечалась выраженная воспалительная реакция — феномен Коха.

Результаты изучения радиоактивности показали, что у здоровых животных бруцеллы очень быстро распространяются из места введения по лимфатическим путям, в значительном количестве задерживаясь в более ранние сроки в лимфатических узлах. Затем к 6-м суткам распределение их в организме становится более равномерным. Иная картина обнаружена у вакцинированных животных.

У иммунизированных морских свинок бруцеллы заметно дольше задерживаются в месте введения. Гораздо ниже их содержание в лимфатической системе и внутренних органах. Характерно, что через 6 дней самая высокая радиоактивность наблюдалась в почке, что, вероятно, связано с усиленным распадом бруцелл и выведением радиоактивных изотопов с мочой.

У 18 здоровых и 14 вакцинированных морских свинок изучали падение радиоактивности в месте введения меченой культуры с помощью выносного  $\beta$ -щупа. Первый замер производили сразу после введения культуры бруцелл, последующие — раз в сутки в течение 6 дней. Результаты, выраженные в процентах к исходной активности, представлены на следующей кривой (рис. 45).

Приведенная диаграмма подтверждает данные других авторов о том, что в иммунизированном организме введенные микробы длительно задерживаются в месте инъекции. Однако неясно, каков удельный вес в этом феномене аллергии, а каков иммунитета.

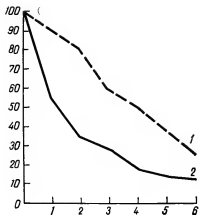


Рис. 45. Снижение радиоактивности в месте введения бруцелл у нормальных и иммунизированных морских свинок. 1 — иммунизированные, 2 — нормальные. На оси абсцисс — срок наблюдений, сут; на оси ординат — радиоактивность в процентах к исходной.

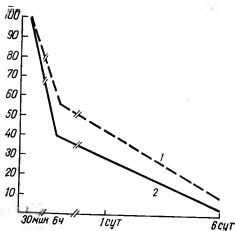
В связи с поставленным вопросом казалось целесообразным провести соответствующие испытания на крысах. Дело в том, что у этого вида животных при достаточно удовлетворительном формировании иммунитета аллергические реакции воспроизводятся чрезвычайно плохо. Это обстоятельство позволяет исследовать влияние иммунитета на удаление микробов из места их введения в отсутствие проявлений аллергии.

Как и морских свинок крыс иммунизировали живой культурой бруцелл ВА-19. Через 2 мес серологические реакции и ОФР были положительными, но аллергическая проба с бруцеллином, ставившаяся на коже и на подушечке лапки, во всех случаях была отрицательной. Крысам подкожно вводили меченые бруцеллы в таких же дозах на грамм массы, как и морским свинкам. Результаты радиометрии органов контрольных животных (всего 53 крысы) показали, что нет принципиальной разницы в распределении бруцелл в организме здоровых крыс и здоровых морских свинок.

Распределение радиоактивности в организме иммунизированных крыс (45 животных) дало совершенно иную картину, чем у иммунизированных морских свинок. Радиоактивность в месте введения бруцелл снижается у иммунных животных даже несколько быстрее, чем у контрольных. В ранние сроки исследования (30 мин и 6 ч) радиоактивность лимфатических узлов у иммунных животных выше, чем у контрольных, а в дальнейшем эти различия выравниваются. Изменения радиоактивности в месте введения представлены на следующей диаграмме (рис. 46).

Рис. 46. Снижение радиоактивности в месте введения бруцелл у нормальных и иммунизированных крыс.

1 — нормальные; 2 — иммунизированные. На оси абсцисс — время наблюдения; на оси ординат — радиоактивность в процентах к исходной.



Из этих наблюдений можно сделать вывод, что иммунитет без аллергии, наблюдающийся у крыс, не способствует фиксации возбудителя в месте его проникновения в организм. Наоборот, вероятно, в результате усиленного фагоцитоза микробы быстрее попадают в лимфатические узлы, где и уничтожаются.

Н. В. Медуницын (1962), применяя методику исследования притекающей и оттекающей из лимфатических узлов жидкости, установил, что при иммунизации и при сенсibilизации немедленного типа усиливается фиксация микробных (корпускулярных) антигенов, но почти не изменяется фиксирующая способность лимфатических узлов по отношению к мелкодисперсным аллергенам. Нам казалось интересным проверить степень фиксации мелкодисперсных аллергенов при аллергическом воспалении замедленного типа. Опыты проведены на морских свинках, сенсibilизированных бруцеллезной вакциной. В качестве аллергена использовали ультразвуковой лизат бруцелл, меченных фосфором и серой.

Из рис. 47 видно, что аллергическое воспаление способствует фиксации на месте введения и мелкодисперсного антигена. Обнаружены также отчетливые различия в распределении этого антигена во внутренних органах и лимфатических узлах сенсibilизированных и здоровых животных.

Для более детального изучения распространения меченых бруцелл в организме мы применяли метод гистоавтордиографии (М. А. Арыкова). Из тканей животного,

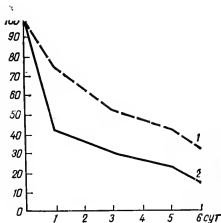


Рис. 47. Снижение радиоактивности в месте введения лизированного антигена у нормальных и иммунизированных морских свинок.

1 — иммунизированные; 2 — нормальные. Обозначения те же, что и на рис. 45.

которому были введены меченые микробы, готовятся гистологические срезы, которые покрываются затем светочувствительной эмульсией. После проявления в местах нахождения радиоактивных изотопов обнаруживаются треки частиц, позволяющие судить о локализации микробов. Подробности методики приведены в работе М. А. Арыковой. Опыты проведены на тех же морских свинках и крысах, о которых речь шла выше.

У здоровых морских свинок через 30 мин после введения меченых бруцелл  $\beta$ -треки обнаруживались на месте введения и располагались внеклеточно. Во внутренних органах треков не было.

Через 6 ч обнаруживалось наибольшее включение бруцелл в органах, богатых ретикулоэндотелием. Наблюдалось интенсивное поглощение микроорганизмов ретикулярными клетками печени и селезенки. На гистоавтордиограммах легкого — большое число следов  $\beta$ -частиц в гистиоцитах. В меньшем количестве следы  $\beta$ -частиц находили в капиллярах почек. Наибольшее включение бруцелл видно на гистоавтордиограммах из места введения:  $\beta$ -треки обнаруживались в гистиоцитах в интерстициальных прослойках мышечной ткани.

При исследовании через сутки количество треков  $\beta$ -частиц в печени и селезенке продолжало нарастать. Значительное количество  $\beta$ -треков находилось в купферовских клетках, в гистиоцитах интерстициальных прослоек.



В селезенке  $\beta$ -треки в умеренном количестве исходили из макрофагов и ретикулярных клеток. В легких наблюдалась та же картина, что и через 6 ч после введения бруцелл. В почках отмечалось значительно меньшее количество  $\beta$ -частиц. Основная локализация их — в гистиоцитах и в эндотелии капилляров клубочков. На месте введения оставалось большое количество треков  $\beta$ -частиц, в основном в соединительнотканых клетках, интерстициальных прослойках, а также свободно лежащих.

Через 6 сут после введения культуры значительное количество треков обнаруживалось в ретикулярных клетках печени, отдельные треки — в клетках паренхимы печени. В селезенке треки исходили из скоплений макрофагов в синусах, отдельные треки — из ретикулярных клеток. На месте введения  $\beta$ -частицы фиксировались в виде «звезд» в гистиоцитах и ядрах мышц.

Во внутренних органах иммунных морских свинок бруцеллы обнаруживались в меньшем количестве, чем у неиммунных, и расселение их в иммунном организме происходило медленнее.

Во внутренних органах иммунных животных, забитых в ранние сроки (30 мин — 1 сут), треки встречались постоянно.

К 6-м суткам в умеренном количестве следы  $\beta$ -частиц появлялись в печени (клетки РЭС, печеночные клетки), селезенке (макрофаги, эозинофилы) в гистиоцитах и альвеолярном эпителии легких, в эпителии извитых канальцев и в выводящей системе почек. Основная масса бруцелл в иммунном организме задерживалась на месте введения.

На гистоавтордиограммах  $\beta$ -треки локализовались над клетками лейкоцитарной инфильтрации ( $\beta$ -треки исходили из сегментоядерных лейкоцитов).  $\beta$ -Частицы находились также в эозинофилах, макрофагах и в гистиоцитах интерстициальных прослоек мышц.

Из приведенных данных экспериментов следует, что аллергическая реакция замедленного типа способствует длительной фиксации микробов на месте введения. Можно предположить, что введенные микробы вначале фагоцитируются сегментоядерными нейтрофилами. В дальнейшем наступает разрушение нейтрофилов и бруцеллы или продукты их распада оказываются в макрофагах и гистиоцитах.

Из приведенных данных следует также, что воспалительная реакция резко замедляет распространение возбудителя в организме. Однако вопрос о целесообразности реакций, способствующих предотвращению распространения микробов в организме, не совсем ясен. ПЧЗТ развивается не раньше 5—7-го дня контакта с возбудителем, а диссеминация возбудителя из места его введения наступает значительно раньше. Например, в наших опытах с введением бруцелл под кожу интактным животным диссеминация была заметной уже через 30 мин, то есть задолго до того, как могли проявиться механизмы ПЧЗТ.

Здесь приходится принимать во внимание два обстоятельства. Во-первых, при заражении в естественных условиях в организм может попадать очень небольшое количество микробов. В эксперименте на морских свинках, при использовании минимальной инфицирующей дозы, вначале бактериологические высевы вообще не удавались, потом бруцеллы можно было выделить только из местных лимфатических узлов и только через значительный срок наступала генерализация процесса. В такой ситуации ПЧЗТ успеет развиваться и будет препятствовать диссеминации возбудителя из лимфатических узлов.

Во-вторых, для болезней, протекающих с выраженной ПЧЗТ, характерно рецидивирующее течение с чередованием периодов локализации возбудителя в определенных органах или очагах его распространения. Именно в этих случаях торможение рассеивания возбудителя в организме благодаря воспалительной реакции в местах его локализации и может оказаться существенно полезным.

## **ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ПЧЗТ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Известный иммунолог Zironi (1963) считает, что растения реагируют быстрее и сильнее на реинфекцию, чем на инфекцию. Поскольку растения не образуют антител, то здесь мы имеем дело с клеточной реакцией, аналогичной феномену ПЧЗТ у животных. Если феномен клеточной реакции на реинфекцию является общим для животных и растений, то это был бы один из самых древних защитных механизмов, выработавшихся еще в тот период, когда не было разделения на мир животных и растений.

Если исходить из определения ПЧЗТ как реакции, вызываемой Т-лимфоцитами, которые появляются только у рыб и не обнаружены у насекомых и других беспозвоночных, то предположение Zironi можно трактовать только как отдаленную аналогию.

Bloom (1976) полагает, что клеточный иммунитет развился в процессе филогенеза около 30 млн. лет назад или как механизм иммунологического надзора против рака, или же как механизм защиты против внутриклеточных паразитов. Общеизвестно, что клеточный иммунитет выполняет обе эти функции, но трудно сказать, что было в филогенезе первичным, а что — вторичным. Невозможно себе представить развитие многоклеточных организмов без установления системы контроля над генетически отклоняющимися клетками, способными нарушить гомеостаз. В то же время многоклеточные организмы развивались в среде, обязательно содержащей микроорганизмы, поэтому сразу были необходимы и механизмы защиты от инфекции, в том числе и ПЧЗТ.

Какова роль опосредованного клетками иммунитета (ПЧЗТ) в комплексе защитных реакций организма при инфекциях?

Начальная стадия реакции организма на внедрение микробов — это фагоцитоз. Однако если микробы не погибают и даже способны размножаться внутри фагоцитировавших их клеток, то фагоцитоз теряет смысл, содержащиеся микробы клетки становятся опасными, так как могут разносить возбудитель по всему организму. Находящиеся в фагоцитах микробы защищены от действия содержащихся в сыворотке специфических и неспецифических факторов защиты (Bloom, 1976, и др.). Возникает необходимость уничтожения этих клеток, по возможности вместе с возбудителями заболевания.

По прошествии периода развития иммунитета (сенсбилизации) размножается клон лимфоцитов, способных идентифицировать такие клетки как «не-ауто», Т<sub>2</sub>-лимфоциты-«киллеры» разрушают фагоциты. Соответственно этому в морфологической картине воспалительного очага первоначальная полинуклеарная инфильтрация сменяется мононуклеарной.

Роль Т-лимфоцитов в защитных реакциях далеко не ограничивается задачей уничтожения клеток — носителей микробов. Известно не менее 13 гуморальных факторов клеточного иммунитета, выделяющихся при дей-

ствии антигена на иммунологически компетентные лимфоциты (Р. В. Петров, 1976).

При введении микробов под кожу сенсibilизированному животному немногие, оказавшиеся в месте введения, иммунокомпетентные лимфоциты при прямом контакте с антигеном начинают выделять весь набор лимфокинов. Каково значение лимфокинов с позиции инфекционной патологии?

Фактор кожной реактивности вызывает воспаление, гиперемию, усиление сосудистой проницаемости, ускорение кровотока, увеличение миграции лимфоцитов. По данным Нау с соавт. (1977), при туберкулиновых реакциях у экспериментальных животных кровотока, определявшийся радиоизотопным методом, на высоте реакции был в 7—25 раз выше, чем в норме. Число лимфоцитов в сосудах, отводящих лимфу от места реакции, было увеличено в такой же степени. Значительно была повышена и проницаемость сосудов, измерявшаяся с помощью меченого йодом альбумина. Очевидно, что в результате этих процессов облегчается доступ к патогенным микробам как гуморальных антител, так и необходимых для защиты клеток.

Можно было бы думать, что МИФ и фактор хемотаксиса, притягивающий макрофаги, должны уменьшать действие друг друга. Однако оказывается, что хемотаксический фактор активен в концентрациях, при которых МИФ не активен. В капиллярных сосудах, в пристеночной зоне, где ток лимфы идет от сосуда к тканям, концентрация обоих факторов невелика и там должен проявляться хемотаксис. В самом очаге воспаления проявляется тормозящее действие МИФ. Возможность действия хемотаксического фактора в присутствии МИФ подтверждена и прямыми опытами *in vitro*; при помещении по одну сторону микропорового фильтра макрофагов, а по другую — смеси МИФ и хемотаксического фактора макрофаги мигрировали через фильтр (Warg, цит. Р. В. Петров, 1976).

Как говорит Р. В. Петров (1976), биологическая роль МИФ состоит в том, чтобы задержать макрофаги в зоне работы сенсibilизированных лимфоцитов и активировать их фагоцитарную деятельность. Нам кажется, что при инфекционном процессе очень целесообразно задерживать макрофаги в очаге воспаления и с другой целью: чтобы предотвратить разнос по организму фагоцитиро-

ванных, но жизнеспособных микробов и при необходимости, уничтожить эти макрофаги.

Лимфоциты продолжают действовать на макрофаги и после миграции последних из сосудов. Фактор, активирующий макрофаги, усиливает фагоцитоз микробов (М. М. Авербах и др., 1976), способствует прекращению жизнедеятельности и перевариванию фагоцитированных микробов (Bloom, 1976). Активирующий макрофаги фактор выделяется при специфической стимуляции лимфоцитов, однако макрофаги приобретают под его действием способность переваривать не только те микробы, к которым сенсibilизированы лимфоциты, но и другие, с иными антигенными свойствами. Вероятно, этим и объясняется неспецифическое повышение устойчивости к заражению при развитии ПЧЗТ (Н. Д. Беклемишев, 1968).

Н. А. Алибекова в нашей лаборатории изучала взаимосвязь характера ПЧ и функциональной активности нейтрофилов на модели ПЧЗТ и ПЧНТ к бруцеллезному антигену. Как известно, одним из показателей функциональной активности лейкоцитов является степень насыщенности клеток гликогеном. У морских свинок определялся гликоген по Шабадашу и обнаружено, что при ПЧЗТ уровень гликогена в лейкоцитах был значительно повышен. В меньшей степени это относилось к ПЧНТ.

Таблица 57

Фагоцитоз бруцелл у морских свинок при бруцеллезной аллергии замедленного и немедленного типов ( $M \pm m$ )

Вид сенсibilизации	Срок исследования, дни	Фагоцитарная активность, %	Фагоцитарный индекс, микробные клетки	Индекс переваривания, микробные клетки	Завершенность фагоцитоза, %
ПЧЗТ	30—45	$97,0 \pm 0,78$	$46,8 \pm 0,21$	$8,9 \pm 0,15$	$21,0 \pm 2,51$
ПЧНТ	44	$47,4 \pm 1,26$	$11,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,20$	$0,3 \pm 0,18$
Несенсibilизированные	—	$20,5 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,25$	$0,30 \pm 0,08$	0

Проводилось и прямое определение фагоцитарной активности лейкоцитов по отношению к бруцеллам (табл. 57). Различия весьма наглядны: при ПЧЗТ значительно усилен фагоцитоз, особенно его завершенность, тогда как при ПЧНТ фагоцитарная активность хотя и повы-

шена, но завершенность фагоцитоза близка к нулю. Таким образом, ПЧЗТ коррелирует с клеточным иммунитетом, тогда как при ПЧНТ не обнаруживается такой связи.

Фактор переноса передает ПЧЗТ от sensibilizированных доноров интактному реципиенту. Этот фактор можно получить путем разрушения лимфоцитов, но он выделяется и при стимуляции sensibilizированных лимфоцитов антигеном.

Очевидно, что название «фактор переноса» неудачно, так как биологическая роль этого вещества состоит не в том, чтобы переносить ПЧЗТ на другой организм. В опытах по переносу ПЧЗТ сравнительно небольшие количества фактора переноса или лимфоцитов доноров приводят к развитию ПЧЗТ у реципиентов, удерживающейся на срок до года. В очаге пассивного аллергического воспаления или вообще не обнаруживаются лимфоциты донора, предварительно меченные  $H^3$ -тимидином, или их процент незначителен, а основная масса моноклеаров — это лимфоциты реципиента (Н. Д. Беклемишев, 1968; Bloom, 1976). По-видимому, фактор переноса представляет собой молекулы двуспиральной РНК, действующие как информационная молекула или дерепрессор (Р. В. Петров, 1976). С его помощью небольшое число sensibilizированных лимфоцитов, участвующих в начальной стадии реакций иммунитета, распадаясь или взаимодействуя с антигеном, может передавать свою функцию новым поколениям лимфоцитов, значительно ускоряя и усиливая ответную реакцию на действие патогенных микробов.

Видимо, аналогичную роль играет и фактор, вызывающий бласттрансформацию лимфоцитов или митогенный фактор. Он переводит дополнительные контингенты лимфоцитов из состояния покоя в состояние активности, способствуя интенсификации ответной реакции.

Конечно, структура и взаимосвязь ряда лимфокинов еще недостаточно расшифрованы и сказанное выше отчасти является гипотетическим. Но уже на современном уровне знаний ясно, что Т-лимфоциты и выделяемые ими лимфокины осуществляют многогранную защитную реакцию: мобилизуют и стимулируют нужные клетки, способствуют уничтожению микробов, при неспособности фагоцитов к перевариванию микробов задерживают их в очаге воспаления и уничтожают.

## ВОЗМОЖНАЯ ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ ПЧНТ И АЛЛЕРГИИ ТИПА ФЕНОМЕНА АРТЮСА

Образование IgE у человека или соответствующих им гомотитотропных антител у животных, их фиксация на определенных клетках и выделение медиаторов в результате встречи с антигеном представляют собой весьма совершенный механизм, выработанный в противоположность ПЧЗТ на сравнительно поздних этапах эволюции — у млекопитающих, достигающий наиболее выраженных форм только у человека.

Очевидно, что назначение IgE состоит не в прямой защите организма от несущих чужеродную генетическую информацию элементов, а в том, чтобы вызвать выделение из тучных клеток и базофилов неожиданно больших, по сравнению с действующим началом, количеств медиаторов. Гистамин, гепарин, серотонин играют большую роль в физиологии, подробно изучено их значение для проявления таких аллергических заболеваний, как крапивница, отек Квинке, бронхиальная астма, однако их значение для иммунитета все еще недостаточно выяснено.

А. Д. Адо (1970) считает, что назначение аллергических реакций немедленного типа состоит в быстром очищении и освобождении организма от чужеродного белка и восстановлении нарушенного чужеродным белком гомеостаза. М. М. Авербах (1976) добавляет к этому, что хотя о полезных проявлениях аллергии мы знаем очень мало, но трудно себе представить, что природа создала абсолютно вредный механизм.

Нам кажется, что патологические проявления реакций ПЧНТ представляют собой исключение, а у большинства людей эти реакции протекают в фазе иммунитета, без клинических проявлений. Поясним это на примере ПЧНТ к домашней пыли, точнее, к основному аллергенному компоненту пыли — клещу *Dermatophagoides pteronissinus* у нормального человека имеется клон В-лимфоцитов, способных синтезировать специфический IgE. При контакте с минимальными количествами аллергена реакция антиген — антитело на единичных базофилах происходит, но антигенное раздражение недостаточно для того, чтобы запустить защитные механизмы. При контакте с большими количествами аллергенов клещей начинается развиваться ПЧНТ, но это еще далеко не рав-

ноценно заболеванию. По данным Монпеау с соавт. (1975), при обследовании 36 792 здоровых людей у 15% из них обнаружены положительные кожные пробы с домашней пылью. Видимо, для того чтобы начались клинические проявления аллергии, необходим еще более высокий уровень IgE, который создается только у людей с наследственным предрасположением к его образованию. Кроме того, для проявлений бронхиальной астмы необходима еще и специфически повышенная чувствительность бронхов к действию медиаторов (см. главу 8).

Защитная роль местной воспалительной реакции немедленного типа лучше изучена при гельминтозах, чем при заболеваниях, вызванных микробами. Так, при кишечных гельминтозах аллергическая реакция немедленного типа способствует очищению от паразитов. Это доказано при инфекции *Hemonchus contortus* у овцы, *Trichostrongylus* у кролика и особенно четко для инвазии *Nippostrongylus brasiliensis* у крысы (Capron, Dessaint, 1977).

При трихинеллезе, если применить на ранней стадии экспериментальной инвазии кортикостероиды, то значительно смягчаются проявления болезни, но количество личинок трихинелл в ворсинках кишечника увеличивается во много раз по сравнению с контролем. Казалось бы, что аллергическое воспаление значительно ограничивает размножение паразита, но пример этот не совсем убедительный, так как при трихинеллезе налицо и ПЧЗТ.

При анкилостомидозе первичное проникновение личинок через кожу не вызывает местной реакции, развивается инвазия. При повторном заражении наблюдается местное воспаление и личинки анкилостом погибают. Однако и в этом случае необходимо разобраться, обусловлена ли гибель личинок аллергическим воспалением или другими механизмами иммунитета.

Еще гораздо более скудны данные о возможном действии аллергического воспаления немедленного типа на микроорганизмы, находящиеся в организме. В последнее время появились единичные работы, указывающие на то, что медиаторы ПЧНТ усиливают бактериальный клиренс; гепарин из тучных клеток препятствует проявлению некоторых патогенных свойств бактерий и вирусов. Усиление сосудистой проницаемости, вызванное дегрануляцией тучных клеток, способствует проникновению к месту повреждения защитных факторов (Capron, Des-



saint, 1977). Так однозначно говорить опрометчиво, т. к. среди этих продуктов имеются и бактерицидные вещества.

Весьма интересные данные были получены нами по приживаемости и диссеминации бруцелл в организме в зависимости от исходного состояния подопытных морских свинок. Часть этих материалов приведена в 4-й главе. Животных заражали вакцинным штаммом бруцелл 19-ВА подкожно в дозе  $2 \cdot 10^9$  микробных тел и через 30 дней проводили бактериологическое исследование по методике Е. И. Кайтмазовой и Н. Н. Островской (1967). Результаты представлены в табл. 58.

Таблица 58

**Высеваемость бруцелл и антителообразование у морских свинок через месяц после заражения**

Группа инфицируемых животных	Число животных	Диссеминация бруцелл		Титр агглютининов $Ig \pm S_{Ig}$
		индекс высеваемости, %	органы	
Здоровые	3	76,0	Регионарные и отдаленные лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, костный мозг	$2,58 \pm 0,05$ (1:380)
Гомологичная ПЧНТ (к озвученному бруцеллезному антигену)	14	28,1	То же	$2,56 \pm 0,06$ (1:360)
Гетерологичная ПЧНТ (к лошадиной сыворотке)	9	70,0	» »	$2,35 \pm 0,03$ (1:223)

Как видно из таблицы, в условиях введения микробов в организм животных с ПЧНТ к этому же микробу резко (в 2,7 раза) уменьшалась приживляемость возбудителя болезни. Диссеминация носила генерализованный характер, но из паренхиматозных органов высевалось гораздо меньше бруцелл, чем из регионарных лимфатических узлов. Гетерологичная ПЧНТ, вызванная нормальной лошадиной сывороткой, не оказывала заметного влияния на распространение и интенсивность заселения бруцеллами исследованных органов.

Таким образом, не только состояние ПЧЗТ, но и ПЧНТ к гомологичному микробу несут защитную функцию по отношению к повторному инфицированию. Очевидно, прав М. М. Авербах (1976, с. 119), указывая: «Аллергия является компонентом специфического иммунитета (поскольку она «включается» иммунологическими механизмами), который, как и все другие иммунные реакции, развивается в ответ на введение аллергена».

При повышенной чувствительности III типа (Артюса) ясен начальный смысл иммунологической фазы: преципитины удаляют из крови растворимый чужеродный белок, переводят его в удобоваримую для фагоцитов форму. Аллергическая фаза реакции происходит при поступлении извне больших количеств антигена и пока неясно, есть ли у этой воспалительной реакции положительная сторона.

Любопытное предположение о возможной полезности феномена Артюса в инфекционной патологии находим у Blandford (1970). При опытах на модели пневмонии мышей, вызванной вирусом парагриппа, вирус быстро размножался в эпителии бронхиол. В ткани легких накапливались клетки, содержащие иммуноглобулины А и G. На 5-й день заражения весь содержащий возбудитель эпителий слущивался в просвет бронхов, что приводило к выздоровлению. Автор считает, что слущивание представляет собой феномен Артюса, происходящий в результате реакции с IgG-антителами.

В клинике заболевания, в основе которых лежит этот феномен, сравнительно редки (см. выше), сенсибилизация же такого типа развивается при поступлении извне больших количеств антигенов, в том числе и микробного происхождения. Поскольку, например, при «легком фермера» речь идет о непатогенных микробах, то можно бы считать, пользуясь терминологией уголовного кодекса, что здесь мы имеем дело с превышением необходимой меры обороны, что приводит к клинически выраженному заболеванию.

### **АЛЛЕРГИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В ответ на контакт с антигенами микробов или паразитов у человека может развиваться ПЧ различных типов. В главе 4 на основании анализа экспериментальных

данных мы показали, что при бактериальных инфекциях возникновение ПЧЗТ или ПЧНТ зависит от ряда факторов. ПЧЗТ особенно характерна для инфекций, при которых возбудитель находится внутриклеточно. Там, где создаются условия для образования больших количеств лизированного антигена и последующего их всасывания, может развиваться ПЧНТ. Для ПЧ типа феномена Артюса необходимо повторное поступление извне достаточно больших доз антигенов.

Для спирохетозов, грибковых заболеваний (дерматомикозов), характерна ПЧЗТ и только в виде исключения — ПЧНТ. Однако если грибковые антигены поступают извне, например, при ингаляциях спор плесени, то образуется ПЧНТ.

При протозойных заболеваниях характер сенсibilизации зависит от локализации паразита и степени его контакта с тканями. Например, если возбудитель находится в кишечнике (амебиаз), желчном пузыре (лямблиоз), то возникает ПЧНТ. Однако, когда простейшие локализуются в тканях, к тому же внутриклеточно, то мы имеем дело с типичной для бактериальных и вирусных инфекций ПЧЗТ (токсоплазмоз, лейшманиоз).

Ранее мы (Н. Д. Беклемишев, 1968) подробно анализировали характер и интенсивность аллергической перестройки при различных гельминтозах. Для гельминтозов типична ПЧНТ, так как сенсibilизация развивается, как правило, к растворимым продуктам жизнедеятельности или распада паразитов. Степень сенсibilизации тем выше, чем теснее контакт паразита с тканями хозяина. Например, при кишечных гельминтозах аллергические проявления незначительны, но при трихинеллезе, когда личинки находятся в мышцах, или при тканевых тропических гельминтозах степень ПЧНТ очень высокая, а иногда наслаивается и ПЧЗТ.

При ПЧНТ местное воспаление, как говорилось выше, возможно, имеет какое-то защитное значение. Но при ряде заболеваний местное воспаление угрожает целостности тканей. При таких массовых заболеваниях, как онхоцеркоз, вухерериоз, акантохейлонематоз, паразиты находятся непосредственно в тканях больного. Аллергическое воспаление поражает кожу, глаза, суставы, различные внутренние органы. Эти тяжелейшие проявления воспаления вокруг локализованных в тканях гельминтов вызывают нарушения функции жизненно важных орга-

нов. Их устранение может спасти жизнь больного и их следует оценивать как вредные для организма.

В еще большей мере это относится к общим реакциям, проявляющимся в виде крапивницы, отеков, приступов бронхиальной астмы и т. п. Эти реакции, развиваясь вдали от источника образования антигена, не могут оказывать положительного влияния на интенсивность инфекции или инвазии. Столь героические меры для быстрой нейтрализации чужеродных антигенов, поступивших в кровообращение, не оправданы, так как в данном случае всасываются не живые возбудители, а нежизнеспособные продукты их распада. Они не представляют большой опасности для генетической индивидуальности макроорганизма. В то же время постоянно приходится наблюдать больных, которые гораздо больше страдают от аллергических реакций, чем от основного их источника — локализованного очага инфекции. Вяло текущая лакунарная ангина или хронический почти бессимптомный холецистит мало беспокоят больного, но когда на этом фоне возникает тяжелейшая крапивница или угрожающий жизни аллергический отек гортани, то ни у врача, ни у больного не остается сомнений в том, что аллергия вредна.

Значение аллергического воспаления, развивающегося в результате ПЧЗТ, в инфекционной патологии может быть различным. Оно невелико при острых инфекционных заболеваниях за немногими исключениями (скарлатина, рожа, эризипеллоид), но лежит в основе патогенеза хронических, как мы их называем, инфекционно-аллергических заболеваний.

Фтизиатры считают, что наиболее тяжелые формы туберкулеза — это проявление аллергии. Canetti (1946) писал: «Приходится согласиться, что то полезное, что дает аллергия, далеко не уравнивается тем вредом, который она приносит. Без чрезмерных и brutальных реакций, вызываемых повышенной чувствительностью, большинство случаев чахотки были бы только вяло текущим легочным туберкулезом».

В главе 7 приводятся наши данные о прямой зависимости клинической картины болезни от степени сенсибилизации. Мы давно пришли к убеждению, что наиболее тяжелые проявления болезни обусловлены аллергическим воспалением. Бруцеллезные энцефалиты, миелиты, арахноидиты и менингиты, артриты, поражения печени и

сердца, слуховых и зрительных нервов не угрожали бы больному, если бы не развивалась ПЧЗТ. Лечебный эффект зачастую пропорционален степени гипосенсибилизации. Подавление воспаления с помощью больших доз кортикостероидов, особенно при их местном применении, приводит к улучшению состояния больного.

При туберкулоидной проказе бактерии располагаются вдоль нервных волокон. Клеточная реакция на основе ПЧЗТ приводит к уничтожению значительной части микробов, но заодно повреждаются нервные волокна, теряется чувствительность, и как результат этого процесса возникают обезображивание и увечья (Bloom, 1976).

В то же время клиника косвенно подтверждает и положительную роль ПЧЗТ, о которой говорилось выше. Например, при бруцеллезе переход от септической стадии к хронической наступает одновременно с усилением сенсибилизации организма. Гипореактивные формы, протекающие с недостаточной сенсибилизацией, отличаются чрезвычайным упорством, плохо поддаются лечению. Латентные формы при высокой сенсибилизации компенсированы клинически и положительная проба Бюрне у лиц в эндемических очагах бруцеллеза расценивается как показатель выраженного иммунитета.

Разнообразные методы профилактической вакцинации против бруцеллеза (убитыми вакцинами, бактериальным белком, полисахаридно-липидными комплексами), не вызывая аллергической перестройки, не давали и иммунитета. Только живые вакцины дают аллергическую перестройку и одновременно выраженный иммунитет.

Как же трактовать эти противоречивые данные? Полезна при хронических инфекционных заболеваниях сенсибилизация организма или вредна?

Конечно, всякий приобретенный в процессе эволюции механизм в одних условиях полезен, в других может становиться вредным для организма. В данном случае еще точнее будет сказать, что ПЧЗТ одновременно и полезна и вредна. Полезна как один из механизмов иммунитета, помогающий ограничить и локализовать инфекцию, вредна как фактор, в значительной мере обуславливающий всю картину болезни. Дело лечащего врача — установить у каждого конкретного больного, приносит ли ему состояние сенсибилизации больше пользы или больше вреда, нужно стремиться к десенсибилизации или не следует стараться подавить аллергическую реактивность.

## ЛИТЕРАТУРА

- Авдеева Т. А. — В кн.: Проблемы аллергологии. — М., 1971, с. 10—18.
- Авербах М. М., Гергерт В. Л., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. — М.: Медицина, 1974, 248 с.
- Адо А. Д. Общая аллергология. — М. — Медицина, 1970.—543 с.
- Адо А. Д., Богова А. В. — Сов. мед., 1971, № 2, с. 47—50.
- Адрианова Н. В., Горячкина Л. А. — В кн.: Материалы симпозиума «Патогенез и классификация форм и стадий бронхиальной астмы». — Тбилиси, 1968, с. 7—9.
- Адрианова Н. В., Федосеева В. Н., Алексеева В. И. и др. — Сов. мед., 1976, № 4, с. 34—38.
- Актуальные вопросы аллергологии. Сборник статей. — Алма-Ата, 1975,—210 с.
- Актуальные вопросы инфекционной и неинфекционной аллергии. Сборник статей. — Алма-Ата, 1973.—234 с.
- Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1960.—216 с.
- Батияшвили О. Г., Гогебашвили Н. В. — Пробл. туб., 1969, № 10, с. 68—73.
- Баширова Д. К., Сорокин А. А. — Казан. мед. журн., 1974, № 6, с. 13—14.
- Беклемишев Н. Д. Хронический бруцеллез. — Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1967.—304 с.
- Беклемишев Н. Д. Кортизон и его производные в клинике. — Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1963.—282 с.
- Беклемишев Н. Д. Инфекционная аллергия. — Алма-Ата: Наука, 1968.—375 с.
- Беклемишев Н. Д., Ермекова Р. К., Мошкевич В. С. и др. Поллинозы. — Алма-Ата: Наука, 1974—212 с.
- Белова Т. Н., Ефимов Д. Д., Звенигородская В. П. — Журн. микробиол., 1975, № 12, с. 62—66.
- Бережная Н. М., Ягуд С. Д. — В кн.: Вопросы аллергии. — Тез. докл. IV Респ. конф. — Каунас, 1976.—с. 15—17.
- Березина М. П., Василевская Н. Е., Авербах М. С. и др. Большой практикум по физиологии человека и животных. — М.: Высш. школа, 1961.—675 с.
- Богданов И. Л. Аллергия в патогенезе, клинике и терапии инфекционных болезней. — М.: Медицина, 1974.—247 с.
- Бондарев И. М., Медунцына Н. Д. — В кн.: Актуальные вопросы аллергологии. — Вып. 3. — Ташкент, 1974, с. 198—200.
- Бояринова Б. А., Новокрещенов Б. В., Королева И. А. — В кн.: Вопросы иммунитета и аллергии. — Иркутск, 1971, с. 13—21.
- Бронхиальная астма./Под ред. Е. С. Брусилковского, Ж. Ж. Рапопорта. — Красноярск, 1969.—511 с.
- Бруцеллез в Казахстане (Сборник статей). — Алма-Ата: Наука, 1965.—207 с.
- Брысин В. Г., Легкоева Г. А. — В кн.: Актуальные вопросы аллергологии. — Вып. 1. — Самарканд, 1972, с. 194—196.

- Булатов П. К. Бронхиальная астма. — Л.: Медицина, 1964. — 326 с.
- Василева О. А. — В кн.: Иммунология Сибири и Дальнего Востока, перспективы ее развития. — Томск, 1974, с. 47—63.
- Вершигора А. Е. — Тер. арх., 1968, вып. 4, с. 76—80.
- Вершигора А. Е. Микробная аллергия. — Киев. Здоров'я, 1971, 275 с.
- Вершилова П. А. Бруцеллез. — М.: Медицина, 1972.—440 с.
- Вылегжанин Н. И., Баширова Д. К. — В кн.: Проблемы реактивности в патологии. — М., 1968, с. 115—125.
- Галенко В. А. — Лабор. дело, 1975, № 6, с. 360—363.
- Галикеев Х. Л. — Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, № 9, с. 78—80.
- Гаранина И. П. — В кн.: Иммунологическая реактивность организма при введении бактериальных препаратов. — М., 1970, с. 120—121.
- Гершанович М. Л. — В кн.: Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. — Л., 1954, с. 26—48.
- Глухарев Ю. А., Ворошилова Н. В. — В кн.: Научно-практические вопросы производства, контроля и стандартизации бактериологических и вирусологических препаратов. — Уфа, 1974, с. 14—15.
- Грискин Я. П., Байжомартов М. С. и др. — Клин. мед., 1973, № 5, с. 97—100.
- Гудкова Е. И. — В кн.: Очаговая инфекция в оториноларингологии. — М., 1974, с. 77—85.
- Гудкова Е. И. — В кн.: Международный конгресс аллергологии и клинической иммунологии социалистических стран. — Прага, 1974а, с. 360.
- Гуцин И. С. Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры. — М.: Медицина, 1973.—276 с.
- Гуцин И. С. Немедленная аллергия клетки. — М.: Медицина, 1976.—176 с.
- Дегтяренко В. И., Татомир Л. Г., Кучеренко Л. И. — В кн.: Вакцины и сыворотки. — Вып. 5. — Киев, 1971, с. 12—18.
- Денисова Л. А. — В кн.: Аутоиммунные процессы в клинической хирургии. — Саратов, 1974, с. 125—131.
- Дюговская Л. А. — В кн.: Клинические и лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний. — Киев — Ужгород, 1974, с. 51—52.
- Закарян С. А. — Журн. exper. и клин. мед., 1973, № 3, с. 32—36.
- Замотаев И. П., Булычева Н. А., Шульгин А. В. — В кн.: Аллергические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. — Л., 1975, с. 7—9.
- Здоровский П. Ф. Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. — М.: Медгиз, 1963. — 467 с.
- Земсков М. В., Соколов М. И., Земсков В. М. Основы общей микробиологии, вирусологии и иммунологии. — М.: Колос, 1972.—287 с.
- Зенкова Н. Ф. — В кн.: Сборник работ по бруцеллезу. — Алма-Ата, 1962, с. 75—81.
- Зыдников Д. М., Казанцев А. П., Шаманова М. Г. Микоплазмоз человека. — Л.: Медицина, 1975.—231 с.
- Иммунология и иммунопатология туберкулеза/Под ред. М. М. Авербаха. М.: Медицина, 1976.—312 с.
- Инфекционная и неинфекционная аллергия./Сборник статей. — Алма-Ата, 1971.—184 с.
- Ишимова Л. М. — В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. — М., 1971, с. 146—159.

- Кайтмазова Е. И., Островская Н. Н. — Журн. микробиол., 1967, № 2, с. 66—70.
- Калиниченко Н. Ф., Подгорная Л. Г., Бирюкова С. В. — Журн. микробиол., 1972, № 9, с. 25—28.
- Карпата А. П. — Лабор. дело, 1971, № 5, с. 259—263.
- Кардаков В. П., Бойко С. В. — В кн.: Аллергия и реактивность организма. — Т. 3. — Москва — Львов, 1971, с. 92—95.
- Карпов С. П. — В кн.: Проблемы аллергии в клинике и эксперименте. — М., 1971, с. 58—59.
- Карпов С. П. — Журн. микробиол., 1971, № 12, с. 99—105.
- Карпов С. П., Ерофеев В. С., Лоншакова А. А. — Труды Томск. научно-исслед. ин-та вакцины и сывороток. — Т. 24, 1974, с. 174—177.
- Касаткина И. Л., Беклемишев Н. Д. Патогенез поражений суставов при бруцеллезе. — Алма-Ата: Наука, 1976. — 230 с.
- Касимова Х. А. — В кн.: Сборник работ по бруцеллезу. — Алма-Ата, 1962, с. 93—102.
- Кашкин К. П., Хмельницкий О. К., Бакенова К. З. и др. — В кн.: Материалы 2-го Объединенного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. — Т. 3. — Алма-Ата, 1975, с. 151—152.
- Кинго З. Н. — В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. — Л., 1975, с. 9—10.
- Китаев М. И. — В кн.: Механизмы аллергии и иммунитета. — М., 1973, с. 98.
- Когосова Л. С., Чернушенко Е. Ф. — Пробл. туб., 1970, № 4, с. 75—78.
- Когосова Л. С., Костромина В. П., Спасокукоцкий А. Ю. и др. — В кн.: Аллергия. Республиканский межведомственный сборник. — Киев, 1974, вып. 1, с. 115—120.
- Колб З. К., Походзей И. В., Стенина Е. С. и др. — В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. — Л., 1975, с. 10—11.
- Коробков Г. Г., Швецова Р. И. — В кн.: Проблемы особо опасных инфекций. — Саратов, 1970, вып. 6(16), с. 200—202.
- Костромина В. П. — Пробл. туб., 1974, № 12, с. 51—54.
- Кравченко А. Т., Галанова Н. В. Третий фактор приобретенного иммунитета. Иммунитет и аллергия клеток. — М.: Изд-во АН СССР, 1948. — 199 с.
- Кравченко А. Т., Фирсанов В. И. — В кн.: Иммунологическая реактивность организма при введении бактериальных препаратов. — М., 1970, с. 135—137.
- Крейнин Л. С., Каверина-Фирганг К. Г., Шувасова Л. П. — В кн.: Проблемы особо опасных инфекций. — Саратов, 1972, вып. 4 (26), с. 50—55.
- Кузин А. М. Химия и биохимия патогенных микроорганизмов. — М.: Медгиз, 1964. — 275 с.
- Кульберг А. Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы. — М.: Медицина, 1975. — 199 с.
- Кушко И. В., Выгодчиков Г. В., Огиевко Н. М. — В кн.: Бактерионосительство и хронические формы инфекционных заболеваний. — М., 1975, с. 117—118.
- Левенсон В. И., Брауде Н. И., Чернохвостова Е. В. — Тр. Московск. научно-исслед. ин-та эпидемиол. и микробиол. — М., 1968—1969, т. 12, с. 125—134.



- Лейтес Ф. Л., Семашко М. И. — В кн.: Тучные клетки соединительной ткани. — Новосибирск, 1968, с. 143—145.
- Лещенко В. М., Бородин Ю. П., Вакуленко А. П. и др. — В кн.: Клинические и лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний. — Киев — Ужгород, 1974, с. 82—83.
- Лозовой В. П., Горнова Т. Ю., Казначеев В. П. — *Вопр. ревмат.*, 1970, № 1, с. 16—21.
- (Лямперт И. М., Данилова Т. А.) *Lyampert I. M., Danilova T. A.* — In: *Progress in allergy*, 1975, N 18, p. 423—477.
- Лямперт И. М., Смирнова М. Н., Семина Н. А. — *Журн. микробиол.*, 1965, № 12, с. 101—107.
- Лямперт И. М., Смирнова М. Н., Семина Н. А. — *Журн. гиг. и эпидемиол.* (Прага), 1967, т. 11, № 2, с. 149—158.
- Майорова Г. Ф. — *Журн. микробиол.*, 1976, № 9, с. 108—112.
- Медуницын Н. В. — В кн.: Вопросы патологической физиологии инфекционного процесса. — М.: Медгиз, 1962, с. 231—242.
- Медуницын Н. В. — *Журн. микробиол.*, 1976, № 1, с. 12—18.
- Микробная аллергия. *Сборник статей*. /Под ред. Н. Д. Беклемишева. — Алма-Ата: Казахстан, 1967. — 183 с.
- Молчанова И. В. — В кн.: Материалы итоговой конференции ин-та эпидемиологии и микробиологии. Казань, 1969, 179 с.
- Надеждина Е. А., Азизова Р. Ш. — *Вопр. ревмат.*, 1974, № 4, с. 18—20.
- Назарова Е. М. — *Врач. дело*, 1973, № 12, с. 86—90.
- Нечаев С. В., Плахотник Л. С. — В кн.: Клинические и лабораторные методы диагностики аллергических заболеваний. Киев — Ужгород, 1974, с. 97—98.
- Нигматшаева Д. К., Каримов М. К. — В кн.: Тезисы докл. Конференции аллергологов Казахстана и республик Средней Азии. Алма-Ата, 1976, с. 104—105.
- Никольская М. А. — *Журн. микробиол.*, 1968, № 11, с. 63—67.
- Облогина Л. И. — *Пробл. туб.*, 1975, № 7, с. 62—66.
- Овчинников Н. М., Резникова Л. С., Козинец Г. И. и др. — *Вестн. дерматол. и венерол.*, 1975, № 1, с. 41—46.
- Пастернак Н. И., Брысин В. Г. Аллергенность плесневых грибов. — Ташкент: Медицина, 1975—66 с.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976—336 с.
- Петухова М. А. — В кн.: Биологические препараты и иммунологическая реактивность организма. — Томск, Изд-во Томского ун-та, 1972, с. 155—157.
- Плециный Д. Ф. Динамика иммунитета. — М.: Медгиз, 1961—148 с.
- Подоплека Л. Е. — В кн.: Биологические препараты и иммунологическая реактивность организма. Томск, 1974, с. 88—89.
- Походзей И. В., Иванова Н. М., Смирнова А. М. и др. — В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. Л., 1975, с. 13—16.
- Припугина Л. С., Оббаршус И. Д., Светлая Г. В. и др. — В кн.: Рациональное питание. Республиканский межведомственный сборник. — Вып. 10. — Киев, 1974, с. 3—4.
- Протченко П. З., Губень Г. Г. — *Врач. дело*, 1972, № 6, с. 156—158.
- Пушкаренко Я. Е. — В кн.: Реактивность организма при специфической профилактике инфекционных заболеваний. — М., 1966, с. 128—230.
- Русакова Е. В. — *Журн. микробиол.*, 1970, № 4, с. 77—81.

- Руфанова Т. И. — Журн. микробиол., 1948, № 9, с. 46—49.
- Сахаров П. П., Кудрина Г. П. — Журн. микробиол., 1976, № 5, с. 10—16.
- Сахаров П. П., Кудрина Г. П., Дмитриева Л. Н. — В кн.: Иммунологическая реактивность организма при введении бактериальных препаратов. — М., 1970, с. 149—151.
- Семенов Б. Ф., Гаврилов В. И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. — М.: Медицина, 1976. — 175 с.
- Сильченко В. И., Тринус Е. К., Барчук В. Ф. и др. — В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. — Л., 1975, с. 20—21.
- Симановский А. Н. — Вopr. мед. химии, 1971, т. 27, вып. 3, с. 227—239.
- Смирнов В. Д., Шишкин В. Л. — В кн.: Научно-практические вопросы производства, контроля и стандартизации бактериологических и вирусологических препаратов. — Уфа, 1974, с. 5—8.
- Смирнова М. Н., Бородин Н. А. — Журн. микробиол., 1972, № 8, с. 62—67.
- Сморodinцев А. А. — В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. — Л.: Медицина, 1970, с. 34—44.
- Современная практическая аллергология/Под ред. А. Д. Адо, А. А. Польнера. — М.: Медгиз, 1963, — 399 с.
- Станиславский Е. С. — Бактериальные структуры и их антигенность. — М.: Медицина, 1971. — 220 с.
- Струк Е. В. — В кн.: Аллергия/Республиканский межведомственный сборник. — Вып. 1. — Киев, 1974, с. 16—19.
- Тимаков В. Д., Каган Г. Я. L-формы бактерий и семейства *Mycor-lasmataceae* в патологии. — М.: Медицина, 1973. — 392 с.
- Титаренко И. Ф. — В кн.: Вопросы иммунологии. — Киев, 1968, с. 114—117.
- Толпегина Т. Б., Бурнашева Р. Х. Хронический холецистит и аллергия. — Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 1969. — 86 с.
- Торубарова Н. А., Рошаль А. И. — Лабор. дело, 1972, № 11, с. 676—679.
- Тыдельская И. Л., Фаль Н. И., Мыславская И. С. и др. — Вopr. ревмат., 1975, № 2, с. 20—23.
- Уалиханов Т. У., Шопаев А. Ш., Шевченко Р. А. — В кн.: Аллергические заболевания у детей. — Алма-Ата, 1975, с. 69—72.
- Ундрицов М. И., Евсеев В. А. — В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии. — М., 1971, с. 60—68.
- Федосеев Г. Б. — В кн.: Аллергологические и иммунологические аспекты при заболеваниях легких. — Л., 1975, с. 77—79.
- Фрадкин В. А. — Патол., физиол. и экспер. тер., 1960, № 2, с. 18—22.
- Фрадкин В. А. — В кн.: Поствакцинальные аллергические реакции и аллергены. — М., 1974, с. 109—113.
- Фрадкин В. А. Аллергодиагностика *in vitro*. — М.: Медицина, 1975. — 143 с.
- Фролов Е. П., Ундрицов М. И., Кайнова А. С. и др. — Пат. физиол. и экспер. тер., 1971, № 3, с. 10—15.
- Фукс И. М., Туймедова Р. А. — В кн.: Вопросы иммунологии инфекционных и аллергических заболеваний. — Уфа, 1970, с. 12—13.
- Цмокалев И. И. — В кн.: Аллергия в отоларингологии. — Киев, 1972, вып. 3, с. 77—80.
- Цыбин Б. П., Таран И. Ф., Козлов М. П. и др. — Журн. микробиол., 1973, № 6, с. 123.

- Частная аллергология/Под ред. А. Д. Адо. — М.: Медицина, 1976.— 511 с.
- Черетенко Н. Л., Ермакова Р. К., Исмагулов А. Т. — Здравоохран. Казахстана, 1974, № 11, с. 18—19.
- Чернов В. Н. — В кн.: Сборник рефератов НИР, 1972, сер. 22, № 19—20, Б 134315.
- Чернышева М. И., Князева Э. Н., Драновская Е. А. — Журн. микробиол., 1973, № 3, с. 90—93.
- Чулаевская Л. К. — В кн.: Аллергия в отоларингологии. — Вып. 3. — Киев, 1972, с. 157—160.
- Чулаевская Л. К. — Журн. ушн., нос., горл. бол., 1975, № 11, с. 25—32.
- Шатилова Н. В. — Вспр. ревмат., 1970, № 3, с. 30—35.
- Юренив П. Н., Семенович Н. И., Чучалин А. Н. Бронхиальная астма. — М.: Медицина, 1976, —160 с.
- Яблокова Т. Б., Леви Д. Т., Кожевникова Т. П. и др. — Пробл. туб., 1975, № 7, с. 70—74.
- Achten G. — Rev. franç. Allergol., 1973, v. 13, p. 277—284.
- Alberty J. — Arch. int. Pharmacodyn., 1951, v. 95, p. 408—410.
- Albuquerque L. R., Perini A., Mota I. — Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol., 1971, v. 41, p. 798—801.
- Alford R. H. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1972, v. 141, p. 788—791.
- Aliva R., Lacey I. — Clin. Allergy, 1974, v. 4, p. 109—117.
- Анонов А. — Эпидемиол., микробиол. и инфекц. болезни, 1975, Т. 12, с. 305—311.
- Ashley M. J. — Canad. med. Ass. J., 1967, v. 97, p. 1335—1339.
- Bach F. H., Good R. A. — Clinical immunobiology. Vol. 1. — New York — London, Acad. Press, 1972, p. 64—66.
- Baker R. E., Hill W. E., Larson C. L. — Infect. a. Immunol., 1972, v. 6, p. 258—265.
- Балиш Матей Г. — Введение в учение об инфекционных болезнях. — Бухарест. Изд-во «Меридианы», 1961, с. 105—107.
- Barnett J. A., Sanford J. P. — J.A.M.A., 1969, v. 209, p. 1514—1517.
- Barnett J. B., Justus D. E. — Infect. a. Immunol., 1975, v. 11, p. 1342—1351.
- Bhattacharya B. K., Delaunoy A. L. — Arch. int. Pharmacodyn., 1955, v. 104, v. 4, p. 495—498.
- Biberfeld G., Biberfeld P., Sterner G. — Clin. and exp. Immunol., 1974, v. 17, p. 29—41.
- Bice D. E., Lopez M., Rothschild H. et al. — Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol., 1974, v. 47, p. 54—62.
- Blandford G. — Brit. med. J., 1970, v. 1, p. 758—759.
- Bloom B. R. — Jap. J. Allergol., 1976, v. 25, p. 1—9.
- (Bloom B., Glade F.) Блум Б., Глэйд Ф. — Методы изучения in vitro клеточного иммунитета: Пер. с англ. — М., Медицина, 1974. — 303 с.
- Bonin O., Schmidt I., Schmidt K. et al. — Arch. ges. Virusforsch., 1971, Bd 53, S. 211—240.
- Boxel J. A., Steinberg A. D., Green I. — J. Immunol., 1972, v. 108, p. 446—452.

- (Boyd W.) Бойд У. Основы иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 1969, 647 с.
- (Burnet MacFarlain) Бернет Ф. — Клеточная иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 1971, 542 с.
- Calebaugh L. D., Raque R. — *Cell. Immunol.*, 1974, v. 11, p. 286—303.
- Canetti G. — *L'allergie tuberculeuse chez l'homme.* — Paris, Flammarion, 1946.
- Capron A., Dessaint J. P. — *Rev. franç. Allergol.*, 1977, v. 17, p. 75—78.
- Cajano A. — *Riv. Ist. sieroterap. Ital.*, 1964, v. 39, p. 140—144.
- Catty D., Fraser K. T. — *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1972, v. 43, p. 371—382.
- Champlin R., Hunter R. L. — *J. Immunol.*, 1975, v. 114, part. I, p. 76—80.
- Chaparas S. D., Levine H. B., Pappagianis D. et al. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1974, v. 145, p. 806—810.
- Chmelik F., do Pico G., Reed Ch. et al. — *J. Allergy and Clin. Immun.*, 1974, v. 54, p. 180—188.
- Chopra L. L. — *Int. Arch. Allergy*, 1966, v. 29, p. 393—396.
- Cohen S. G., Sapp T. M., Shaskas J. K. — *J. Allergy*, 1971, v. 43, p. 121—130.
- Collins R. F., Ivey M. H. — *Amer. J. trop. Med.*, 1975, v. 24, p. 460—464.
- Cookson J. B., Merrett J., Merrett T. G. — *Clin. Allergy*, 1976, v. 6, p. 395—398.
- Corbel M. J. — *J. Hyg.*, 1976, v. 76, p. 65—74.
- Crowle A. J., Yonemasu K., Hu C. C. et al. — *Cell. Immunol.*, 1974, v. 11, p. 272—285.
- David J. R. — *J. Allergy*, 1971, v. 47, p. 237—246.
- Davis G. E., Johnston T. P. — *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1971, v. 41, p. 648—654.
- De Gori Pannilini V., Vanni L., Rottoli P. et al. — *Ann. Sclavo*, 1973, v. 15, p. 65—70.
- Dimitriu A., Dy M., Thomson N., Bona C. — *Lin. and exp. Immunol.*, 1974, N. 1, p. 141—148.
- Dobson C., Morseth D. Y., Soubsby E. J. J. — *J. Immunol.*, 1971, v. 106, p. 128—133.
- Eskenasy Al. — *Rev. roum. med. interne*, 1973, v. 8, p. 421—427.
- Esposito V. M., Feeley J. C., Leeder W. D. — *J. Bact.*, 1969, v. 99, p. 13—17.
- Esquenazi V., Streifeld M. M. — *Infect. a. Immunol.*, 1973, v. 8, p. 503—509.
- Dorsyth D. R. — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1968, v. 129, p. 777—782.
- Fourestier M., Blacque-Bèlair A. *Etudes sur l'allergie et l'immunité dans l'infection tuberculeuse.* — Paris; Vigot frères, 1957. — 160 p.
- Franco M. F., Morley J. — *J. Immunol. Meth.*, 1976, v. 11, p. 7—14.
- Gaines J. D., Araujo F. G., Kranenbuhe J. L. et al. — *J. Immunol.*, 1972, v. 109, p. 179—182.
- Gaudier E., Lelong M., Henard I. et al. — *Lille med.*, 1973, v. 18, p. 381—384.
- Gell P. G. H., Coombs R. R. A. *Clinical aspects of immunology.* — Oxford — Edinburgh, 1968.

- Geller D., Pittman M. — Infect. a. Immunol., 1973, v. 8, p. 83—90.
- Gerety R. J., Ferraresi R. W., Raffel S. — J. exp. Med., 1970, v. 131, p. 189—207.
- Gordon D. S., Hunter R. G., O'Reilly R. J. et al. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, v. 108, p. 127—131.
- Gorski A. J. — Clin. exp. Immunol., 1974, v. 18, p. 149—153.
- Granger D. L., Yamamoto K., Ridi E. — J. Immunol., 1976, v. 116, p. 482—488.
- Grant J. A., Lichtenstein L. M. — J. Immunol., 1972, v. 109, p. 20—32.
- Grieco M. H. — Bull. N. Y. Acad. Med., 1970, v. 46, p. 597—610.
- Guibert L. — Rev. franç. Allergol., 1971, v. 11, p. 67—73.
- Hajos M. K. — В кн.: Международн. конгресс аллергол. и клинич. иммунол. — Прага, 1974. — 300 с.
- Hayashi T., Kurozumi Sh., Tanaka R., Hayashi Y., Hiroshima J. Méd. Sci., 1973, v. 22, p. 397—415.
- Heczko P. B., Grov A., Olding P. — Acta path. microbiol., 1973, v. 81, p. 731—740.
- Hénoque E. — Rev. franç. Allergol., 1972, v. 12, p. 35—41.
- Hosoe T. — Acta dermat. (jap.), 1962, v. 52, p. 179—211.
- Houck J. C., Chang C. M. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 1973, v. 142, p. 800—803.
- Hussain R., Vannier W. E., Murrell K. et al. — Immunochemistry, 1975, v. 12, p. 561—567.
- Ichiki A. T., Parish C. R. — Cell. Immunol., 1972, v. 4, p. 264—278.
- Irwin G. R., Hierholzer W. J. — J. infect. Dis., 1972, v. 125, p. 73—76.
- Ischizaka T., Ischizaka K., Tomioka H. — J. Immunol., 1972, v. 168, p. 513—520.
- Jordan G. W., Merigan T. C. — J. infect. Dis., 1974, v. 130, p. 495—501.
- (Kabat A., Mayer M.) Кэбот Э., Майер М. — Экспериментальная иммунохимия: Пер. с англ. — М.: Мир, 1968. — 684 с.
- Kabe J., Miyamoto T. — Jap. J. Allergol., 1969, v. 18, p. 16—25.
- Kabe J., Aoki Y., Miyamoto T. — J. Allergy, 1971, v. 47, p. 59—75.
- Katz D. H., Unanue E. R. — J. Exp. Med., 1973, v. 137, p. 967—990.
- Keiser H., Kushner I., Karlan M. — J. Immunol., 1971, v. 106, p. 1593—1601.
- Kim M. S., Han S. S. — Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1969, v. 130, p. 1042—1045.
- Кирчев П., Божков Б., Пицин Д. — Съврем. медицина, 1968, 9, p. 719—722.
- Kobayashi S., Girard P., Arbesman C. E. — J. Allergy, 1967, v. 40, p. 26—45.
- Koivikko A. — Acta Allergol., 1974, v. 29, p. 30—72.
- Kostiala A. A. I., McGregor D. D., Logie F. S. — Immunology, 1975, v. 28, p. 855—869.
- Kuo Cho-Chou, Grayston I. Th. — J. Immunol., 1974, v. 112, p. 540—545.
- Lagrange P. H., Mackaness G. B., Miller T. E. — J. exp. Med., 1974, v. 139, p. 1529—1539.
- Lawrence H. S. — N.-Y. St. J. Med., 1962, v. 62, p. 356—368.
- (Lehninger A. L.) Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки: Пер. с англ. — М.: Мир, 1974. — 956 с.

- Liacopoulos P., Ben-Afraim S.* In: *Progr. allergy*, 1975, v. 18, p. 97—186.
- Lichtenstein L. M., Osler A. G.* — *J. exp. Med.*, 1964, v. 120, p. 507—530.
- Longbottom J. I., Brighton W. D., Edge G. et al.* — *Clin. Allergy*, 1976, v. 6, p. 41—49.
- Maillard J., Voisin G. A.* — *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1970, v. 133, p. 1183—1194.
- Malota H., Maršalek E., Cerna Y. et al.* — *Čs. Epidem.*, 1969, v. 18, p. 218—223.
- Manski W., Espino E. B., Smelser G. K.* — *Int. Arch. Allerg. a. Appl. Immunol.*, 1969, v. 36, p. 376—393.
- Maret A., Barbu E.* — *C. R. Acad. Sci.*, 1975, v. 280, p. 1193—1196.
- Martin R., White A.* — *J. Immunol.*, 1969, v. 102, p. 437—441.
- Mathison D. A., Vaughan J. H.* — *J. Allergy*, 1971, v. 47, p. 113—113.
- Matsumura T., Kuroume T., Tsukagoshi H.* — *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1968, v. 34, p. 209—223.
- Mendes E.* — *Acta Allergy (Kbh.)*, 1973, v. 28, p. 333—350.
- Merklein F. P., Potier J. C.* — *Bull. Soc. path. exot.*, 1970, v. 63, p. 429—431.
- Merrett T. G., Merrett J., Cookson J. B.* — *Clin. Allergy*, 1976, v. 6, p. 131—134.
- Metaxas M. N., Metaxas-Büher M.* — *J. Immunol.*, 1955, v. 75, p. 333—347.
- Morrison N. E., Collins F. M.* — *Infect. Immunol.*, 1975, v. 11, p. 1110—1121.
- (*Movet H. Z.*) *Mover Г. З.* (ред.) — *Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность: Пер. с англ.* — М.: Медицина, 1975, 560 с.
- Miyamoto T., Kabe I.* — *J. Allergy*, 1971, v. 47, p. 181—185.
- Nandedkar A.* — *Biochem. Med.*, 1974, v. 10, p. 126—130.
- Narain R.* — *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1972, v. 105, p. 578—585.
- Nilsson B. S., Möller G.* — *Cell. Immunol.*, 1972, v. 5, p. 555—560.
- Nitti V.* — *Arch. fisiol.*, 1962, v. 17, p. 850—861.
- Oppenheim J. J., Seeger R. C.* — *J. Immunol.*, 1972, v. 109, p. 244—255.
- Ortiz-Ortiz Z., Solarolo E. B., Bojalil Z. F.* — *J. Immunol.*, 1971, v. 107, p. 1022—1026.
- Ourth D. D., Lunde M. N., Watson R. R.* — *Z. Immunotätsforsch.*, 1976, Bd 151, S. 254—262.
- Ovary Z.* — In: *Progr. allergy*. Ed. by P. Kallos. — New York, 1958, v. 5, p. 459—508.
- Palmer D. Z., Reed W. P.* — *J. Infect. Dis.*, 1974, v. 130, p. 132—137.
- Parish W. E.* — *J. Immunol.*, 1970, v. 105, p. 1296—1298.
- Patrucco A., Gisneros M. E.* — *Medicine (Argent.)*, 1971, v. 31, p. 85—88.
- Pearson D. J., Taylor G.* — *Clin. Allergy*, 1976, v. 6, p. 416—416.
- Pepys J. M.* *Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts.* — Basel (Switzerland), 1969.
- Prager D. J., Feigen G. A.* — *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1970, v. 38, p. 175—184.
- Pruzansky J. J., Patterson R.* — *Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.*, 1970, v. 38, p. 522—526.

- Rajfel S. — In: Progr. allergy. — Basel — New York, 1954, v. 4, p. 173—198.
- (Rajka) E.) Рајка Э. — Аллергология и алергические заболевания: Пер. с англ. — Т. I. — Будапешт, 1966, kiadó, I.
- Rajka E., Korossy S. (ed.). Immunological aspects of allergy and allergic diseases. V. 1. Plenum Press. — London — New York — Budapest, 1974, Akad. kiadó, 759 p.
- Rich A. R. The Pathogenesis of tuberculosis. — Springfield, Illinois, 1944.
- Rocklin R. E. — J. Immunol., 1974, v. 112, p. 1461—1466.
- Roland R. de Cardoso A., Calogeras A. — Ann. Allerg., 1975, v. 1, p. 26—31.
- Round table conference on allergen standartization. — Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol., 1971, v. 41, p. 222—236.
- Rudbach J. A., Milner K. C., Ribi E. — J. Bact., 1969, v. 99, p. 51—56.
- Rudzki E. — Podstawy alergologii klinicznej. — Warszawa, 1970, 294 p.
- Rudzki E., Filipowicz-Banachowa A., Maciejowska E. et al. — Arch. klin. exp. Dermatol., 1964, v. 220, p. 547—556.
- Salvin S. B. — J. exp. Med., 1958, v. 107, p. 109—123.
- Schwartz H. J., Terr A. I. — Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol., 1971, v. 40, p. 520—525.
- Seropian E. — В кн.: Межд. Конгр. алерг. и клин. имунол. — Прага, 1974, Abstr. 301 p.
- Serrano H. — Allergol. et immunopathol., 1975, v. 3, p. 289—298.
- Shambaugh G. E., Blumenschein G. R. — Infect. a. Immunol., 1974, v. 9, p. 384—390.
- Shindo T., Seto A., Ioto K. et al. — Jap. J. Allerg., 1967, v. 16, p. 673—675.
- Siraganian R. P., Osler A. G. — J. Immunol., 1971, v. 106, p. 1252—1259.
- Smith R. A., Bigley N. J. — Infect. a. Immunol., 1972, v. 6, p. 384—389.
- Stewart J. C. — Thorax, 1974, v. 29, p. 252—257.
- Takenaka T., Okuda M., Usami A. et al. — Clin. Allergy, 1976, v. 6, p. 27—39.
- Tamura S. I., Kurata T., Sugimoto M. et al. — Jap. J. med. Sci., 1973, v. 26, p. 161—168.
- Thestrup-Pedersen K. — Immunology, 1975, v. 28, p. 343—348.
- Tilney N. Z. — Immunology, 1970, v. 19, p. 181—184.
- Tsankova K., Hristoforov Z., Nashkov D. — Докл. С. — х. акад. (НРБ), 1974, т. 7, № 1, с. 69—72.
- Turk J. L. — Delayed hypersensitivity. North — Holland American Elsevier. Amsterdam — Oxford — N. Y., 1975, 320 p.
- Turner K. J., O'Mahony J., Watherall J. D. et al. — Clin. Allergy, 1972, v. 2, p. 361—372.
- Uhr J. W., Brandriss M. W. — J. exp. Med., 1958, v. 108, p. 169—188.
- Uhr J. W., Pappenheimer A. M. Jr. — J. exp. Med., 1958, v. 108, p. 891—904.
- Ungar G., Yamura C., Isoba E. — J. exp. Med., 1961, v. 113, p. 359—380.
- Villard-Palasi C., Larner J., Shen L. C. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, v. 185, p. 74—84.

- Virtue C. M., Wittig H. J., Cook T. J.* — J. Allergy, 1971, v. 47, p. 106—107.
- Voisin G. A., Maillard J.* — Rev. franç. études clin. et biol., 1967, v. 12, p. 865—877.
- Vyas G. N., Ibrahim A. B., Rao K. R.* et al. — Nature, 1974, v. 247, p. 377—378.
- Weigle W., Cochrane C., Dixon F.* — J. Immunol., 1960, v. 85, p. 469—477.
- Wieczorek Z.* — Post. hig. med. dosw., 1970, v. 24, p. 761—833.
- Wiktor T. J., Kamo J., Koprowsky H.* — J. Immunol., 1974, v. 112, p. 2013—2019.
- Witkie B. N.* — Int. Arch. Allergy a. Appl. Immunol., 1976, v. 50, p. 359—373.
- Wilson A. B., Heller E. D.* — Int. Arch. Allergy Appl. Immun., 1976, v. 51, p. 68—79.
- Witmeur O., Wolf-Jurgensen P., Holgh-Thomsen I.* et al. — Acta allerg., 1973, v. 28, p. 250—259.
- Wüthrin B., Schwarz-Speck M.* — Schweiz med. Wschr., 1970, Bd 100, S. 1908—1914.
- Wyler D. J., Oppenmeim J. J.* — J. Immunol., 1974, v. 113, p. 449—454.
- Yamazaki S., Koyama K., Someya S.* et al. — Amer. Rev. Resp. Dis., 1969, v. 100, p. 691—698.
- Yoshida T.* — Jap. J. med. Sci., 1966, v. 19, p. 259—262.
- Zawisza E.* — Otolaryng. pol., 1975, v. 29, p. 49—55.
- Zironi A.* — Boll. Ist. sieroterap. milanese, 1963, v. 42, p. 168—175.



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение . . . . .	3
<b>Глава 1. Аллергия различных типов к микробным антигенам . . . . .</b>	<b>10</b>
Модели сенсibilизации замедленного типа . . . . .	11
Сенсibilизирующие свойства микробов . . . . .	11
Характеристика модели ПЧЗТ к бруцеллам . . . . .	21
Специфические анафилактикоидные реакции . . . . .	27
Модели сенсibilизации немедленного типа . . . . .	36
Сенсibilизация типа Джойса — Моута . . . . .	49
Сенсibilизация по типу феномена Артюса . . . . .	52
<b>Глава 2. Методы определения повышенной чувствительности . . . . .</b>	<b>57</b>
Кожные пробы . . . . .	57
Методы определения <i>in vitro</i> . . . . .	81
<b>Глава 3. Реакции гладкомышечных органов при ПЧЗТ и ПЧНТ к микробным антигенам в эксперименте . . . . .</b>	<b>105</b>
Реакции при микробной ПЧНТ . . . . .	106
Реакции при микробной ПЧЗТ . . . . .	112
<b>Глава 4. Взаимосвязь повышенной чувствительности замедленного и немедленного типов к микробным антигенам . . . . .</b>	<b>120</b>
Возможность одновременной сенсibilизации замедленного и немедленного типов к одному микробу . . . . .	123
Наслоение одного типа сенсibilизации на другой . . . . .	125
Причины развития сенсibilизации по замедленному и немедленному типу . . . . .	132
<b>Глава 5. Полналлергия . . . . .</b>	<b>137</b>
Сочетание двух инфекционно-аллергических заболеваний . . . . .	137
Влияние коклюшной вакцины на сенсibilизацию микробными и немикробными антигенами . . . . .	143
Взаимное влияние ПЧЗТ к бруцеллам и стафилококкам . . . . .	146
ПЧЗТ к микробным и ПЧНТ к немикробным аллергенам . . . . .	147
<b>Глава 6. Изменения реактивности организма при аллергии . . . . .</b>	<b>150</b>
Изменение чувствительности к гистамину . . . . .	153
Изменения окислительно-восстановительных процессов . . . . .	157
Изменение чувствительности к физическим факторам . . . . .	166
ПЧЗТ и неспецифический иммунитет . . . . .	171
Парааллергия . . . . .	174
	261

<b>Глава 7. Аллергия при инфекциях</b>	<b>179</b>
Степень сенсибилизации и клиническая картина болезни	182
Течение болезни в сенсибилизированном организме	187
Влияние вакцинальной сенсибилизации на течение болезни	190
Аллергия при отдельных инфекционных заболеваниях	192
<b>Глава 8. Аллергические болезни микробиой этиологии</b>	<b>206</b>
Бронхиальная астма	206
Инфекционно-аллергический ринит	215
Аллергия при очаговых инфекциях	218
Аллергический экзогенный альвеолит	221
Аутоаллергические болезни, спровоцированные микробами	223
<b>Глава 9. Роль аллергии различных типов при инфекциях</b>	<b>229</b>
Взаимосвязь механизмов аллергии и иммунитета	229
Распространение микробов в организме при ПЧЗТ	232
Защитная роль ПЧЗТ в инфекционной патологии	238
Возможная защитная роль ПЧНТ и аллергии типа феномена Артюса	243
Аллергия в патогенезе инфекционных заболеваний	246
Литература	250

**ИБ — № 1106**

**НИКОЛАЙ ДМИТРИЕВИЧ БЕКЛЕМИШЕВ,  
ГАЛИНА САВЕЛЬЕВНА СУХОДОЕВА**

**Аллергия к микробам в клинике  
и эксперименте**

Редактор *И. С. Гуцин*  
Техн. редактор *В. И. Табенская*  
Художественный редактор *С. М. Лымина*  
Переплет художника *И. М. Ивановой*  
Корректор *Т. В. Ульянова*

Сдано в набор 27.11.78. Подписано к печати 1.02.79. Т — 03443. Формат  
бумаги 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бум. тип. № 2. Лит. гарн. Печать высокая. Условных  
печатных 13,86. Уч.-изд. л. 14,62. Тираж 10 000 экз. Заказ № 1031.  
Цена 1 р. 10 к.

Издательство «Медицина»,  
Москва, Петроверигский пер. 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома  
при Государственном комитете Совета  
Министров СССР по делам издательств,  
полиграфии и книжной торговли,  
Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

## К сведению читателей!

### Из плана выпуска литературы издательства «Медицина» на 1979 год

ИОФФЕ В. И., ИОАННЕСЯН-ЗВЕРКОВА Б. И. Общая иммунологическая реактивность организма/АМН СССР.—М.: Медицина, 1979, 12 л., 3000 экз., — 2 р.

*Иоффе В. И. — профессор, академик АМН СССР, заведующий отделом микробиологии и иммунологии Института экспериментальной медицины АМН СССР; Б. И. Иоаннесян-Зверкова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института экспериментальной медицины АМН СССР.*

В книге подытожены результаты 30-летних клинических и санитарно-гигиенических исследований общей иммунологической реактивности организма, основанных на нескольких тысячах наблюдений. Исследования проводились оригинальным методом, разработанным и использованным в период блокады Ленинграда, когда отмечались значительные изменения инфекционной и неинфекционной патологии, связанные в значительной степени с нарушениями иммунологической реактивности. Метод получил широкое применение при установлении клинико-иммунологического характера различных заболеваний, а также при проведении санитарно-гигиенических и эпидемиологических исследований.

Книга предназначена для иммунологов, гигиенистов и клиницистов разных специальностей.

План 1979 г., № 346/347.

Книги издательства «Медицина» поступают для продажи в специализированные книжные магазины и магазины, имеющие отделы медицинской литературы.



10 p 6- 9001

~~2~~



